

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Estudo ultrassonográfico da dinâmica da gordura dos compartimentos corporais em pacientes com aids em tratamento antirretroviral”

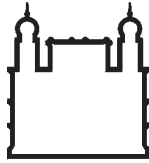
por

Dario José Hart Pontes Signorini

Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública.

Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Cláudia Torres Codeço
Segundo orientador: Francisco Inácio Pinkusfeld Bastos

Rio de Janeiro, agosto de 2011.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta tese, intitulada

“Estudo ultrassonográfico da dinâmica da gordura dos compartimentos corporais em pacientes com aids em tratamento antirretroviral”

apresentada por

Dario José Hart Pontes Signorini

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Adilson José de Almeida

Prof. Dr. Fernando Raphael de Almeida Ferry

Prof. Dr. Iúri da Costa Leite

Prof. Dr. Antonio Guilherme Fonseca Pacheco

Prof.^a Dr.^a Cláudia Torres Codeço – Orientadora principal

Tese defendida e aprovada em 05 de agosto de 2011.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

S578 Signorini, Dario José Hart Pontes
Estudo ultrassonográfico da dinâmica da gordura dos
compartimentos corporais em pacientes com aids em tratamento
antirretroviral. / Dario José Hart Pontes Signorini. -- 2011.
144 f. : tab. ; graf.

Orientador: Codeço, Cláudia Torres
Bastos, Francisco Inácio Pinkusfeld
Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio
Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

1. Terapia Anti-Retroviral de Alta Atividade. 2. Síndrome de
Imunodeficiência Adquirida. 3. Infecções por HIV.
4. Lipodistrofia. 5. Ultrassonografia. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.979201

Agradecimentos

Aos meus orientadores cuja experiência, preparo técnico, moderação e coragem em prospectar por campos do conhecimento que estavam para ser explorados ajudaram a tornar este trabalho uma realidade.

Aos professores Fermin Roland Schramm, Fernando Salgueiro Passos Telles e Paulo César Rosito Barata- que escolhi para representar o corpo docente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca- que me estimularam a aprender as suas disciplinas através de suas patentes habilidades de magistério, cujo conhecimento fez toda a diferença na minha formação como cidadão, médico e homem de ciências.

Ao Professor Carlos Alberto Morais de Sá que através da sua perspectiva visionária de defender, praticar e fomentar a pesquisa dentro da Universidade me permitiu concentrar nos objetivos requeridos para realização deste estudo.

Aos colegas de serviço que durante a minha ausência se cotizaram para realizar as funções assistenciais e de magistério que caberiam a mim, caso eu estivesse completamente ativo em minhas funções.

À Michelle Carreira Miranda Monteiro cuja amizade e ajuda profissional em todas as fases da pesquisa ajudou-me muito a dar conta deste trabalho.

À Ana Maria Schmidt de Oliveira Netto, Sergio Gabbay e equipe da IBRASON que, além de terem disponibilizado o aparelho para realização dos exames, utilizaram as suas expertises sobre o método ultrassonográfico para desenvolver a técnica que utilizamos neste estudo.

À Marion de Fátima Castro de Andrade, Adriana Magalhães, Christiana Lyrio Passos, Dario Hart Signorini, Mariana Hart Signorini e toda a equipe da Assist-Imune cujas prestimosas contribuições no gerenciamento da agenda de atendimento, na assistência aos pacientes e informática complementaram os esforços necessários para cumprir este trabalho.

Aos meus amigos e irmãos que sempre tiveram paciência com as minhas constantes ausências em nossas reuniões sociais e não me deixaram isolar socialmente em demasia, como geralmente acontece quando estou muito concentrado em uma atividade.

Aos meus filhos, Dario, Mariana e João Lucas que são os catalisadores dos devires a que me predestinei.

Aos meus pais, Dario Freire Signorini e Maria Isabel Hart Pontes Signorini, a eles cujo projeto me trouxe à vida, o meu agradecimento está e sempre estará em enobrecê-los através das minhas atitudes de amor, harmonia, verdade e respeito para com a vida. (*in memoriam*).

À Christiana, meu amor, mulher, esposa e companheira que amortece o arrebatamento provocado pelas minhas inquietações e fatos imponderáveis da vida.

Resumo

Entre as complicações metabólicas e morfológicas da terapia de supressão do HIV estão a distribuição anormal de gordura (lipodistrofia ou LD-HIV), dislipidemia, resistência à insulina e síndrome metabólica. Estas complicações aumentam o risco de doenças cardiovasculares e favorecem o desenvolvimento de diabetes melito que podem efetivamente aumentar as taxas de morbimortalidade na população infectada pelo HIV. Este estudo visa avaliar o uso de ultrassonografia como um método barato e acessível para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes em risco de LD-HIV.

Os resultados estão apresentados na forma de três artigos científicos. No primeiro artigo, avaliamos a associação entre LD-HIV diagnosticada através de protocolo clínico (baseado em questionário) e as medidas ultrassonográficas dos quatro compartimentos de gordura corporal (CCG): face, braço, abdominal subcutâneo (compartimentos periférico) e o compartimento visceral. Como resultado, uma probabilidade predita de 0,64 foi estimada, correspondendo a uma sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 69,1% e 94,9%, e um Kappa de 65%. Apesar da boa capacidade preditiva, a baixa sensibilidade da ultrassonografia limita seu uso na rotina clínica como um método de uso exclusivo, recomendando, entretanto, o seu uso em combinação com a avaliação clínica.

No segundo trabalho, foram analisadas as diferenças na quantidade de gordura no CCGs, utilizando o método ultrassonográfico, entre os pacientes com terapia de curto prazo (<1 ano) versus o uso prolongado da terapia antirretroviral (TARV), após ajuste para sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Os resultados, referentes a 187 indivíduos, apontam para CCGs maiores em mulheres, bem como associações significativas e positivas com valores de IMC. Indivíduos com tratamento de curto prazo de ambos os sexos tinham, significativamente, menos gordura periférica e mais gordura visceral do que aqueles há longo tempo em terapia. Concluímos que a sonografia pode detectar as diferenças na espessura de gordura dos compartimentos corporais estudados e sua mudança em resposta ao tratamento antirretroviral.

O terceiro artigo avalia longitudinalmente, por ultrassonografia, alterações nos CCGs de 90 pacientes infectados pelo HIV, por 18 meses. O uso do lopinavir (LOP) se mostrou associado a uma aceleração da perda de gordura facial, quando comparado com o atazanavir (ATV). Observou-se perda de gordura subcutânea abdominal naqueles com comorbidade. Os diferentes intervalos de tempo de tratamento pré-estudo

ultrassonográfico (tempo entre o início da HAART e a data do 1º ultrassom) associaram-se ao aumento da adiposidade visceral, enquanto o tempo de observação ultrassonográfico (1º-4º exame ultrassonográfico) se mostrou associado à perda de gordura facial e abdominal. Conclui-se que o estudo da gordura da face e subcutâneo abdominal forneceria subsídios para a avaliação da lipoatrofia, enquanto a condição nutricional seria mais bem acompanhada através da adiposidade subcutânea abdominal e visceral.

Em conclusão, o método ultrassonográfico se mostrou satisfatório na mensuração da gordura dos compartimentos corporais estudados. Os resultados falam a favor da aplicação das medidas ultrassonográficas em série, em combinação com um questionário padronizado (baseado em avaliações clínicas) na rotina médica, possivelmente substituindo exames de imagem de alta tecnologia e dispendiosos, em unidades de saúde onde eles não estão disponíveis.

Palavras-Chave: Terapia Antirretroviral, HIV/AIDS, Lipodistrofia, Ultrassonografia, Alterações metabólicas

Abstract

Metabolic and morphologic complications of HIV suppression therapy include abnormal fat distribution (lipodystrophy or LD-HIV), dyslipidemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. These complications increase the risk of cardiovascular disease and foster the development of diabetes mellitus that can effectively increase the rates of mortality and morbidity in the HIV-infected population. This study aims to evaluate the use of sonography as an inexpensive and accessible method for the diagnosis and follow-up of patients at risk of LD-HIV.

The results are presented in the form of three scientific papers. In the first paper, we assessed the association between LD-HIV diagnosis based on a clinical protocol (questionnaire-based) and the sonographic measurements of four body fat compartments (CCG): face, arm, abdominal subcutaneous (peripheral compartments), and the visceral compartment. Predictive value was estimated as 0.64, corresponding to a sensitivity and a specificity of 69.1% and 94.9%, respectively, with a Kappa of 65%. Despite the good predictive value, we concluded that the low sensitivity of sonography limits its use in the clinical routine as a single assessment, but recommend its use in combination with clinical assessment.

In the second paper, we analyzed the differences in the amount of fat in the CCGs, using the sonographic method, comparing patients with short-term (< 1 year) versus long-term use of antiretroviral therapy (TARV), controlling for sex, age and body mass index (BMI). Findings from 187 individuals point to larger CCGs in women as well as significant positive associations with the BMI. Individuals with short-term treatment of both sexes had significantly less peripheral fat and more visceral fat, compared to those in treatment for long time. We concluded that sonography could detect differences in fat thickness of the body compartments under analysis and their change in response to antiretroviral treatment.

The third paper evaluated longitudinally, by sonography, changes in the CCGs of 90 HIV-infected patients, over 18 months. The use of LOP was associated with an acceleration of facial fat loss, compared with the ATV. There was loss of subcutaneous abdominal fat in those patients with comorbidity. The different time intervals of sonographic pre-study treatment (time between the start of HAART and the date of the 1st ultrasound) were associated with increased visceral adiposity, while the observational time during sonographic study (1st-4th sonographic examination) was

associated with the loss of facial fat and abdominal. The assessment of subcutaneous abdominal fat face may help to better evaluate lipoatrophy, whereas nutritional status should be rather assessed by the analysis of abdominal subcutaneous fat and visceral compartments over time.

In the context of HIV spread all over the world and treatment roll-out, sonography may be used as a diagnostic tool for LD-HIV and a key resource for health professionals aiming to selectively switch ARVs, reducing the risk of worsening lipoatrophy caused by 1st line ARVs, the iatrogenic risks caused by exposure to radiation emitted by other imaging techniques and the need to use new, more expensive, antiretrovirals. In this sense, sonography can inform both clinical decisions and the rational use of scarce resources.

Keywords: Antiretroviral therapy, HIV/AIDS, Lipodystrophy, Sonography, Metabolic disorders

Índice

Lista de abreviaturas	12
1) Introdução	14
2) Revisão bibliográfica	15
Definição e etiologia da Lipodistrofia	15
Diagnóstico da LD-HIV	20
Diagnóstico da LD-HIV por ultrassonografia	23
Epidemiologia da LD-HIV	25
3) Objetivos	30
Objetivo geral	30
Objetivos específicos	30
4) População de estudo e métodos	31
Aspectos éticos	31
População dos estudos transversais	31
População de estudo longitudinal	31
Critérios de seleção de pacientes	31
Critérios de inclusão	31
Critérios de exclusão	32
Desenho do estudo	33
Desenho dos estudos transversais	33
Desenho dos estudo longitudinal	34
Tamanho e seleção da Amostra	34
Atendimento dos pacientes	35
Avaliação clínica	35
Informações e medidas colhidas	36
Avaliação laboratorial	36
Avaliação ultrassonográfica	36
Avaliação social	36
Métodos Estatísticos	37
5) Referências bibliográficas	38
6) Resultados	45
Artigo 1: A comparison of sonographic assessments and clinical questionnaire in the diagnosis of HIV-associated lipodystrophy	45

Artigo 2: Utilização da ultrassonografia no monitoramento das alterações da gordura corporal em diversos compartimentos de pacientes em uso de Terapia Antirretroviral de Alta Potência (HAART)	68
Artigo 3: Estudo longitudinal da dinâmica dos compartimentos corporais de gordura de portadores do HIV em tratamento antirretroviral	89
7) Considerações Finais	121
ANEXO 1 - Aprovação do projeto de estudo “Padrão evolutivo dos conteúdos de gordura dos compartimentos corporais em pacientes com aids em tratamento antirretroviral, a partir de diferentes alternativas de mensuração desses compartimentos de gordura” pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UINRIO)	123
ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado neste projeto de estudo	125
ANEXO 3 - Questionário aplicado aos pacientes na primeira entrevista após serem selecionados para o estudo	128
ANEXO 4 - Questionário aplicado aos pacientes nas entrevistas Subseqüentes	134
ANEXO 5 - Estudo gráfico dos resíduos dos modelos longitudinais das medidas ultrassonográficas	139
ANEXO 6 - Revisão do método estatístico de Modelo de regressão linear misto (efeitos fixos e aleatórios)	141
ANEXO 7 - Estudo Gráfico de normalidade dos efeitos aleatórios (interceptos) dos modelos longitudinais ajustados para as medidas ultrassonográficas	143

Lista de Tabelas

Artigo 01

Table 1 – Baseline demographic, therapeutical and sonographic characteristics of the study sample	59
Table 2 - Demographic, clinical and sonographic characteristics of patients according to the (self-reported) diagnosis of associated HIV-lipodystrophy	60
Table 3 - Multiple logistic regression model on the association between self-reported lipodystrophy and sonographic measurements of body fat compartments combined with body mass index and gender	61
Table 4 - Agreement between lipodystrophy (LD) diagnoses derived from multiple logistic model and self-report questionnaire	62

Artigo 02

Tabela 1 - Modelos lineares dos compartimentos corporais de gordura	84
--	----

Artigo 03

Tabela 1 - Características sócio-demográficas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes que abandonaram o estudo	108
Tabela 2 - Características sócio-demográficas, sonográficas, laboratoriais e terapêuticas da amostra do estudo	109
Tabela 3 - Características sócio-demográficas, sonográficas, laboratoriais e terapêuticas da amostra do estudo segundo o tipo de inibidor de protease em uso	110
Tabela 4 - Tempo desde a instituição da terapia antirretroviral de alta potência médio entre os grupos de pacientes em uso de atazanavir e Lopinavir	111
Tabela 5 - Resultados do teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov das variáveis ultrassonográficas dos compartimentos corporais de gordura	118
Tabela 6 - Modelos longitudinais das medidas ultrassonográficas dos compartimentos corporais de gordura	119

Lista de Gráficos

Artigo 02

Gráfico 1 - Retas do modelo de regressão dos compartimentos corporais de gordura da face de homens e mulheres, medidos pela sonografia	85
Gráfico 2 - Retas do modelo de regressão dos compartimentos corporais de gordura do braço de homens e mulheres, medidos pela sonografia	86
Gráfico 3 - Retas do modelo de regressão dos compartimentos corporais de gordura subcutânea abdominal de homens e mulheres medidos pela sonografia	87
Gráfico 4 - Retas do modelo de regressão dos compartimentos corporais de gordura visceral de homens e mulheres, medidos pela sonografia	88

Artigo 03

Gráfico 1 - Taxas de perda ou ganho médio semestral nos compartimentos de gordura de cada paciente, mensurados por sonografia (Colunas ordenadas do menor valor ao maior valor para facilitar a comparação)	112
Gráfico 2 - Representação gráfica, em Boxplot, da variação das medidas ultrassonográficas dos compartimentos de interesse realizadas cada exame ultrassonográfico em frequência semestral aproximada, de acordo com o sexo	113
Gráfico 3 - Representação gráfica, em Boxplot, da variação das medidas ultrassonográficas dos compartimentos de interesse realizadas em frequência aproximadamente semestral durante o tempo-de-observação do estudo segundo o tipo de inibidor de protease utilizado em tratamento	114
Gráfico 4 - Representação gráfica, em Boxplot, da variação das 4 medidas ultrassonográficas do subcutâneo abdominal de acordo com os anos de escolaridade	115
Gráfico 5 - Representação gráfica, em Boxplot, da variação das medidas ultrassonográficas do abdômen realizadas a cada exame ultrassonográfico de acordo com a presença de comorbidades	116
Gráfico 6 - Estudo de normalidade através dos Gráficos de normalidade do tipo Q-Q das medidas ultrassonográficas	117
Gráfico 7 - Boxplot dos interceptos (efeitos aleatórios) dos modelos longitudinais ajustados para as medidas ultrassonográficas	120

Lista de Figuras

Artigo 01

- Figure 1** - Assessment of face subcutaneous fat thickness. Transverse scan (10MHz) of the most prominent part of the zygomatic bone, from the inner layer of the skin to the outer fascia of the facial musculature 63
- Figure 2** - Assessment of upper arm subcutaneous fat thickness. Transverse scan (10MHz) of the middle third of the right arm, from the inner layer of the skin to the outer fascia of the biceps 64
- Figure 3** - Assessment of abdominal subcutaneous fat thickness. Transverse scan (10MHz) of the abdomen, from the inner layer of the skin to the upper surface of the rectus abdominis muscle 65
- Figure 4** - Assessment of visceral adipose tissue thickness. Transverse scan (3.5 MHz) from the inner (posterior) surface of the rectus abdominis muscle to the posterior wall of the abdominal aorta artery 66
- Figure 5** - Area under receiver operating curve for sonographic measurements as predictors of lipodystrophy 67

Artigo 02

- Figura 1** - Mensuração da espessura adiposa subcutânea da face. Plano de corte transversal (10MHz) da parte mais proeminente do osso zigomático, da camada interna da pele até fascia externa da musculatura da face 83
- Figura 2** - Mensuração da espessura adiposa subcutânea do braço. Plano de corte transversal (10MHz) do terço médio do braço direito, da camada interna da pele até fascia externa do bíceps 83
- Figura 3:** Mensuração da espessura adiposa subcutânea do abdômen. Plano de corte transversal (10MHz), da camada interna da pele até superfície externa da musculatura reto abdominal 83
- Figura 4:** Mensuração da espessura do tecido adiposo visceral. Plano de corte transversal (3,5MHz), da superfície interna (posterior) do músculo reto abdominal até a parede posterior da artéria aorta abdominal 83

Lista de abreviaturas

AIDS	síndrome de imunodeficiência adquirida
AM	anormalidades metabólicas
ARVs	antirretrovirais
ATV	atazanavir
AZT	zidovudina
AZT/3TC	zidovudina/lamivudina
BCM	massa celular corporal
BFCs	body fat compartments
BMI	body mass index
CCG	compartimentos de gordura corporal
CD4+	contagem das células linfocitárias CD4
CD8+	contagens de células linfocitárias CD8
CDC	centers for disease control and prevention
D4T	estavudina
DEXA	absorciometria de raios-x de dupla energia
DHEA	dehidroepiandrosterona
DNA	ácido desoxiribonucleico
FFM	massa livre de gordura
FM	massa gorda
FRAM	estudo de redistribuição de gordura e alterações metabólicas
GUC-4	transportador da glicose 4
HAART	terapia antirretroviral de alta potência
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HUGG	hospital universitário Gaffrée e Guinle
IBE	bioimpedância
IL	interleucinas
IMC	índice de massa corporal
INNTRs	inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa
INTRs	inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
IPS	inibidores da protease
IQR	interquartil

LD	lipodistrofia
LD-HIV	lipodistrofia relacionada à infecção HIV
LOP	lopinavir
MRI	imagem de ressonância magnética
ROC	receiver operating characteristic
SAT	tecido subcutâneo
SD	standard deviation
Síndrome LD	síndrome de lipodistrofia
SREBP-1	proteína de ligação do elemento de regulação do esterol
TARV	terapia antirretroviral
TARVPÓS	tempo de tratamento antirretroviral realizado durante os exames ultrassonográficos
TARVPRÉ	tempo de tratamento antirretroviral pré-estudo ultrassonográfico
TAT	tecido de gordura corporal total
TC	tomografia computadorizada
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TEMPARV	tempo de uso da terapia antirretroviral
TNF	Fator de necrose tumoral
VAT	tecido de gordura visceral
WC	cintura abdominal
WHR	razão entre cintura abdominal e quadril
> 8 anos	maior que 8 anos
≤ 8 anos	menor ou igual a 8 anos

1) Introdução

A história natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi marcadamente alterada pela introdução da terapia antirretroviral de alta potência (HAART), que reduziu a mortalidade da infecção, aumentando o tempo de sobrevivência e melhorando a qualidade de vida dos indivíduos infectados (1). Contudo, evidências científicas atribuem o aparecimento da lipodistrofia (LD-HIV) em indivíduos infectados pelo HIV ou aos efeitos metabólicos do uso contínuo da HAART ou a uma reação inflamatória persistente causada pela infecção viral (2).

Em um contexto mundial cujas políticas de saúde das nações ricas e pobres se comprometeram em cooperar entre si e ampliar o acesso às medicações antirretrovirais à população portadora do HIV, verifica-se que as estimativas de frequência da LD-HIV aumentam proporcionalmente com o uso dos antirretrovirais e com o aumento da sobrevivência (3, 4). A LD-HIV e os distúrbios metabólicos associados são um importante efeito colateral relacionado à terapia antirretroviral. Seu diagnóstico precoce permite a adoção de medidas como a modificação do esquema antirretroviral que esteja causando a alteração, além de servir de alerta sobre a possível presença de outras alterações metabólicas como dislipidemia ou alteração glicêmica que podem surgir de forma concomitante (5). O diagnóstico das alterações de redistribuição de gordura encontradas na LD-HIV emprega atualmente exames de imagem de alta tecnologia e alto custo financeiro. A absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA), por exemplo, tem um custo aproximado no Brasil e no exterior de US\$ 125 por exame, enquanto a imagem de ressonância magnética (MRI) e tomografia computadorizada (TC) variam seus custos aproximados entre US\$ 500 a 1500 por exame (6, 7). Tal custo financeiro restringe o uso destes métodos diagnósticos em larga escala mesmo nos países afluentes, e uma restrição ainda maior do seu uso ocorre em países com recursos financeiros e tecnológicos limitados ou baixos.

A ultrassonografia é um método barato, inerte, inócuo, acessível e de boa aceitabilidade pelos pacientes submetidos ao exame, o que lhe assegura uma aplicabilidade na abordagem da LD-HIV entre os pacientes portadores do HIV(8).

É neste contexto clínico, epidemiológico e de diferentes alternativas tecnológicas que escolhemos avaliar o emprego da ultrassonografia em nosso estudo dos compartimentos corporais de gordura (CCG) dos indivíduos infectados pelo HIV. Inicialmente, estudamos a concordância entre os meios diagnósticos clínico e o ultrassonográfico da

LD-HIV, para, em trabalhos subsequentes, estudarmos a capacidade de o ultrassom diferenciar a quantidade de gordura e a sua dinâmica nos CCG de interesse.

Revisão bibliográfica

2.1) Definição e etiologia da Lipodistrofia

Os termos lipodistrofia e lipoatrofia são comumente utilizados de maneira alternada e sem uma definição precisa. A lipodistrofia é mais bem definida como uma anormalidade lipídica que está geralmente mais associada com a atrofia (lipoatrofia), ou infreqüentemente com a hipertrofia do tecido adiposo. A lipoatrofia, especificamente, refere-se à perda do tecido adiposo (9).

A lipodistrofia pode ser congênita ou adquirida, raramente, familiar; acomete 4 vezes mais pacientes do sexo feminino que os do sexo masculino, tendo início comumente na infância e no começo da idade adulta (9). Há 4 principais síndromes de lipodistrofia, não relacionadas à aids, definidas na literatura médica (9): (i) lipodistrofia generalizada congênita (síndrome Lawrence Seip) (10) que cursa com hiperlipidemia, entre outros transtornos; (ii) lipodistrofia generalizada adquirida a qual é freqüentemente associada a uma doença febril de natureza não especificada que antecede ao seu aparecimento; (iii) lipodistrofia parcial (doença de Barraquer-Simons; lipodistrofia céfalo-toracáica)(11) associada à glomerulonefrite, hipocomplementonemia, e raramente com lipohipertrofia da parte inferior do corpo; (iv) lipodistrofia parcial com preservação da face (síndrome Kobberling-Dunnegan) (12) que cursa com hipertrigliceridemia e pancreatite.

As síndromes de lipodistrofia estão associadas à diabetes melito e à resistência à insulina. A sua etiologia é na maior parte dos casos desconhecida. Todavia, causas imunológicas e infecciosas são atribuídas à lipodistrofia generalizada, pois está associada à doença renal imunológica, à esclerose sistêmica, à presença de anticorpos tireoidianos (13) e ocorrendo subsequente aos quadros febris agudos, como no sarampo. As lipodistrofias parciais teriam causas neuronais, sugeridas pela perda segmentar e simétrica do tecido adiposo (14) a qual estariam associadas às áreas dos dermatômos ou por efeitos lipolíticos do aumento da atividade adrenérgica (15).

Em 1998, uma nova síndrome de lipodistrofia (16-18) foi descrita, no mundo ocidental, a partir da introdução da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) e aumento da sobrevida (3, 19, 20) dos pacientes portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Os relatos iniciais foram de alterações metabólicas lipídicas (hipertrigliceridemia

e hipercolesterolêmica) (21, 22) e glicídicas (resistência insulínica, intolerância à glicose e diabetes melito tipo 2), (23) que se seguiram cronologicamente ao aparecimento de quadros clínicos, os quais apresentaram uma redistribuição de gordura corporal, denominado LD-HIV, cujas características anatômicas se assemelham as síndromes clássicas anteriormente descritas. A concomitância do aparecimento da LD-HIV com o a utilização da HAART sugeriu, inicialmente, uma associação causal entre o emprego destes medicamentos e a LD-HIV, porém o uso dos Antirretrovirais (ARVs) parece, hoje, ser tão- somente parte da origem do fenômeno, o que será discutido mais adiante.

A LD-HIV associada à HAART apresenta quadros clínicos que se distinguem por lipoatrofias periféricas (perda de gordura nos membros superiores e inferiores, nádegas e face), lipohipertrofias centrais (acúmulo de gordura no abdômen, tórax, mamas e região dorso cervical) e por formas mistas (associação de lipoatrofia e lipohipertrofia). A síndrome de lipodistrofia (síndrome LD-HIV) é definida, consensualmente, pela associação das alterações metabólicas (AMs) acima descritas com os quadros clínicos da LD-HIV (18, 24-28).

O consenso de definição da síndrome LD-HIV (LD-HIV associada a AMs) exprime basicamente mais a opinião da maioria dos grupos de pesquisa do que representa uma conclusão científica, ou seja, uma conclusão baseada em resultados de diferentes estudos empíricos, replicáveis e comparáveis entre si. Na ausência de conhecimento sólido no âmbito das ciências básicas, que embasariam as investigações epidemiológicas sobre a etiologia deste fenômeno, há que lançar mão de diversas hipóteses etiológicas que buscam explicar o aparecimento de distintos padrões anatômicos de apresentação da LD-HIV, de redistribuição de gordura corporal, associada ao HIV (LD-HIV) (6).

Entre as suspeitas etiológicas constam, por exemplo, a associação da lipohipertrofia e das AMs observadas na LD-HIV, como pertencentes à síndrome metabólica (síndrome X) (29, 30), cuja presença aumenta o risco de doenças cardiovasculares em seus portadores. De forma análoga, há discordância sobre a associação ou não das AMs com a LD-HIV (padrões de redistribuição de gordura), pois tanto as AMs podem ocorrer na ausência da LD-HIV e vice-versa (18, 31-36), como também, existem resultados contraditórios sobre associação estatística ou ausência desta entre ambas as condições. Em resumo, a literatura médica define, consensualmente, o aparecimento concomitante

dos distintos padrões da LD-HIV e das AMs, como síndrome de lipodistrofia relacionada ao HIV (síndrome LD-HIV).

A LD-HIV (padrões de redistribuição de gordura) ganhou relevo entre os problemas de saúde apresentados pelos portadores do HIV após a introdução da HAART (16), especialmente naqueles com tempo mediano de, no mínimo, 10 meses de uso continuado dos ARVs da classe dos inibidores da protease (IPs) (18). Posteriormente, ao emprego dos fármacos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs), especificamente os análogos da timidina, tais como, zidovudina (AZT) e estavudina (D4T), e os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTRs), e.g. efavirenz, estão associados à LD-HIV (5, 32, 37-39). Entretanto, a HAART parece ser parte das possíveis causas de aparecimento da LD-HIV. Porque há, por um lado, relatos (não sistemáticos) de lipoatrofia (40) entre indivíduos que nunca tomaram IPs; por outro lado, a supressão viral e reconstituição imunológica conseqüente ao tratamento causariam a perda de gordura (31), tal como ocorre nos tratamentos bem sucedidos dos indivíduos com LD-HIV grave. Estes achados apontam para uma relação indireta entre HIV e LD-HIV (41).

Grande parte das observações epidemiológicas converge para associação consistente entre o desenvolvimento da LD-HIV e o uso de diferentes ARVs, com efeitos individualizados e, também, conjuntos dos INTRs, INNTRs e IPs sobre o fenômeno (38, 42). Hipóteses alternativas da patogenia sobre a gênese da LD-HIV sugerem efeitos hormonais de cortisol (43), da dehidroepiandrosterona (DHEA), da leptina, da testosterona (44, 45). A existência de co-morbidade, por exemplo, co-infecção com o vírus da hepatite C aumenta o risco de desenvolvimento de mudanças corporais e de alterações metabólicas (46). Haveria ainda suscetibilidades individuais ao aparecimento da síndrome LD-HIV, visto que os indivíduos recebem HAART similares e em média 42% deles a desenvolve (47).

Diversas linhas de investigação sugerem uma associação entre inflamação nos adipócitos, e as várias alterações morfológicas e metabólicas evidenciadas da infecção pelo HIV. Observou-se em estudos transversais que o acúmulo de gordura visceral (VAT) está relacionado ao zênite da contagem das células linfocitárias CD4 (CD4+) e aos baixos níveis de carga viral que são efeitos ambos tanto da reconstituição imunológica, quanto da HAART bem sucedida verificadas em indivíduos infectados pelo HIV (HIV+). Em estudos longitudinais, verifica-se que a lipoatrofia ocorre com

maior frequência entre os pacientes que estão no nadir da contagem de CD4+ e que evoluíram ao longo do tempo, com recuperação da contagem destas células quando em uso da HAART. Por isso, propõe-se a reconstituição imunológica como uma das hipóteses etiológicas da LD-HIV. Todavia, tais alterações laboratoriais são efeitos diretos da HAART cuja repercussão sobre a composição corporal não pode ser descartada (48, 49).

O Fator de necrose tumoral (TNF) $-\alpha$ e as interleucinas (IL) -1β e IL -6 são citocinas pró-inflamatórias que estimulam intensamente a replicação viral, portanto suas concentrações estão relacionadas diretamente com a carga viral do HIV encontrada no hospedeiro (50). O TNF possui vários efeitos sobre o tecido adiposo, como, inibição da diferenciação dos precursores para adipócitos; esterificação de triglicérides; deposição dentro dos adipócitos e promoção da lipólise (41), desta maneira seus altos níveis séricos estariam associados ao aparecimento da síndrome LD-HIV.

Um estudo (51) observou que a síndrome LD-HIV, naqueles pacientes em uso de HAART, está associada à produção desregulada de TNF com correlação positiva entre a citocina e o zênite das contagens de células linfocitárias CD8 (CD8+) e os habitualmente alterados parâmetros lipídicos (colesterol, triglicérides, razão aterogênica apolipoproteína B e A). Outros investigadores (52) relacionaram resistência à insulina e lipoatrofia às altas concentrações de receptores da TNF em indivíduos HIV+. Esta relação sugere que a síndrome LD-HIV está vinculada com alguns elementos da resposta inflamatória.

Com o aparecimento subsequente das causas inflamatórias como linha de investigação alternativa para o surgimento da LD-HIV, questiona-se se reação inflamatória crônica não seria um fator de confundimento em relação à HAART e a LD-HIV. Pois as diminuições do conteúdo lipídico dos compartimentos de gordura ocorrem na ausência do tratamento antirretroviral(2); contudo estas não foram percebidas em maiores proporções antes do advento da HAART, em função do menor tempo de sobrevida dos indivíduos HIV+ nesta ocasião.

Domingos e colaboradores (53) que documentaram um aumento do número de células apoptóticas no tecido adiposo aspirado de indivíduos HIV+, determinando lipólise e perda da massa lipídica nos compartimentos de gordura desses indivíduos. Lançando mão dos achados de alguns autores (41) é possível compreender o papel da resposta inflamatória do hospedeiro na LD-HIV. Estes autores observaram uma liberação

sistêmica significativamente maior da TNF, mensurada pelos níveis séricos de receptores TNF- α , em indivíduos HIV+ com LD-HIV comparada com aqueles sem LD-HIV. Entre aqueles pacientes com LD-HIV se verificou uma maior secreção da TNF do tecido subcutâneo (SAT) -*medida em meio de cultura de adipócitos abdominais aspirados*- em relação aos adipócitos aspirados nos SAT do coxim de gordura dorso-cervical (que lhes servem de controle). Todavia, não foi observada diferença estatística e, digno de nota, não foi evidenciada qualquer relação com o uso de ARVs ou, mais especificamente, IPs.

Nesse mesmo estudo, corroborando estudos anteriores (54, 55), observou-se um aumento, sem significância estatística, da lipólise, verificada através dos níveis de glicerol nos adipócitos abdominais do SAT daqueles pacientes em uso da HAART se comparado aos pacientes que nunca iniciaram tratamento. Não foi, entretanto, evidenciada associação estatística entre os níveis de TNF e glicerol nos adipócitos abdominais do SAT, o que *pode* denotar que o metabolismo dos adipócitos é alterado, independentemente, por causas inflamatórias e pelos antirretrovirais. Ou seja, há evidências que tanto a reação inflamatória crônica quanto o emprego dos antirretrovirais, sem que o estudo (41) tenha discriminado as classes de Antirretroviral envolvida, predisponham os indivíduos HIV+ ao desenvolvimento da LD-HIV(41).

A toxicidade mitocondrial parece ser um dos mecanismos patogênicos da síndrome LD-HIV associada ao uso dos ARVs, especialmente, os INTRs. A inibição da síntese da enzima DNA polimerase pelos INTRs resulta, consecutivamente, em depleção do DNA mitocondrial e diminuição da produção de energia aeróbica que abastece diversas funções celulares (56). Comparativamente aos hepatócitos, miócitos e neurônios, os adipócitos não são metabolicamente ativos, contudo a deposição de triglicérides nos adipócitos depende de energia (41). Em situações de déficit de energia, como no *stress* metabólico das mitocôndrias, haveria uma diminuição da deposição de lipídeos nos adipócitos cuja manifestação clínica é a lipoatrofia (57), assim como um aumento da liberação de ácidos graxos, glicerol e ácido lático, conforme descrito nos indivíduos HIV+ (41, 53-55). A toxicidade mitocondrial estaria também envolvida na gênese de outros distúrbios clínicos, como, acidose lática, hepatotoxicidade, miopatia e neurotoxicidade (47).

O mecanismo pelo qual os IPs induzem a síndrome LD-HIV não está bem esclarecido, supõe-se que isso ocorra em função do aumento dos níveis da *proteína de ligação do*

*elemento de regulação do estero*l (SREBP-1), também denominada *de fator dependente de determinação e diferenciação do adipócito 1*, que estimularia a expressão aumentada dos genes envolvidos na síntese de ácidos graxos de cadeia longa e na diferenciação dos adipócitos. Foi constatada associação entre o aparecimento da síndrome LD-HIV em ratos com aumento da SREBP-1 (58). A hipertrigliceridemia induzida pela ação dos IPs é secundária à redução da atividade da enzima lipase lipoproteína a qual hidrolisa os triglicérides nos quilomícrons e pela ação de proteossomas (complexos proteolíticos) sobre sua proteína transportadora em meio aquoso, apolipoproteína B (59), causando aumento do triglicéride sérico (47).

O mecanismo de resistência à insulina induzida pelos IPs está relacionado à inibição do transportador da glicose 4 (GUC-4) na membrana da célula afetando adversamente a sensibilidade à insulina (60). Nos adipócitos, o conteúdo lipídico e os níveis de adiponectina estão correlacionados. A adiponectina é um hormônio peptídico dos adipócitos promotor da ação da insulina cujo nível sérico está baixo na presença de LD-HIV. O TNF α e HAART inibem sua síntese reduzindo a sensibilidade dos adipócitos à insulina (58, 61).

A sensibilidade à insulina pode ser modificada pelas alterações corporais; o aumento da gordura visceral associa-se a concentrações lipídicas mais elevadas dentro dos hepatócitos, aumentando o débito hepático de glicose. Nos miócitos, ocorre a diminuição da captura de glicose resultando em níveis glicêmicos maiores. Na LD-HIV avançada, estes efeitos combinados tornam-se muito mais importantes que os efeitos dos IPs sobre o GUC-4 na determinação da resistência à insulina.

Outros trabalhos postulam (58) que o fenótipo da LD-HIV sugere um defeito tanto do controle do metabolismo dos lipídeos, quanto da diferenciação dos adipócitos; estas alterações da LD-HIV representam uma modificação na estabilidade metabólica dos adipócitos, que estaria associada ao desequilíbrio imunológico e síntese desregulada das citocinas pro – inflamatórias induzida pela HAART (41).

2.2) Diagnóstico da LD-HIV

Em função das diferenças nos critérios diagnósticos, seleção da população de estudo, duração do tempo de seguimento da coorte e das medicações ARV utilizadas no tratamento há uma variação ampla nas prevalências de lipodistrofia em pacientes infectados pelo HIV. As variações evidenciadas em uma revisão recente (47) são de grande amplitude (8% a 43%), com uma prevalência média de 42% naqueles pacientes

que são tratados com IPs. Por outro lado, em uma segunda revisão sobre o tema, a prevalência da lipodistrofia variou de 2% a 84% (6). A incidência média da lipodistrofia entre pacientes infectados pelo HIV em tratamento com a HAART varia de 7,3 (62) a 11,7 (63) por 100 pacientes-ano. Em geral, encontram-se maiores prevalências de lipodistrofia naqueles pacientes que estão em HAART há mais tempo e em uso de esquemas terapêuticos contendo IPs.

A abordagem epidemiológica para definir critérios diagnósticos da LD-HIV foi feita por 2 diferentes estudos (64, 65) que partiram de modelos de LD-HIV e obtiveram conclusões também distintas. Em um deles (64), um estudo de caso-controle com base populacional e hospitalar de adultos de ambos os sexos, transcorrido em 32 locais diferentes, nos 4 continentes, entre 2000 e 2001 teve o objetivo de padronizar uma definição de caso para LD-HIV. Os casos foram selecionados a partir dos questionários de auto-avaliação respondidos pelos pacientes e através de avaliação médica; aqueles casos com LD-HIV leve e obesidade abdominal isolada foram descartados do estudo. Os controles foram os indivíduos HIV+ sem LD-HIV (critério diagnóstico clínico), daí os autores do estudo compararam uma série de características entre estes dois grupos para construir um modelo que foi ponderada a fim de prover as maiores sensibilidades e especificidades possíveis. Um fato ressaltado pelos autores foi à alta prevalência da sobreposição do diagnóstico de síndrome metabólica, também chamada de síndrome X, no grupo de indivíduos com LD-HIV quando comparado com o grupo sem LD-HIV.

O segundo estudo (65) foi concebido com os mesmos objetivos do anterior, ou seja, definir a LD-HIV, sem, contudo estabelecer nenhuma definição a priori do fenômeno. Portanto o estudo de redistribuição de gordura e alterações metabólicas (FRAM) foi realizado sem ter estabelecido associações com quaisquer medidas até então realizadas; opostamente a isto partiu para estabelecer através de métodos estatísticos se tais associações existiam. O FRAM é um grande estudo transversal, multicêntrico, realizado em indivíduos HIV+ pertencentes às coortes desses centros de 1999 que foram examinados entre junho de 2000 e janeiro de 2002. Os controles são indivíduos procedentes de coortes de doenças cardíacas, HIV-; ambos os grupos foram examinados, medidos e comparados por um mesmo protocolo que consta de medidas de ressonância magnética dos compartimentos de gordura periférico e central e por questionários de auto-avaliação respondidos pelos próprios participantes e exames físicos realizados por observadores treinados. Os questionários argüiram não só a perda

de gordura, como também, o ganho de gordura nos depósitos periféricos e centrais, aspecto que o diferencia da maior parte dos estudos sobre LD-HIV que apenas inquire perda de gordura periférica e ganho de gordura central (18, 26-28, 32, 35, 36, 63, 64). O diagnóstico de LD-HIV foi definido através da concordância entre as avaliações do paciente e do profissional de saúde. Os seus resultados concluíram que não há associação estatística entre lipoatrofia dos depósitos de gordura subcutâneos periféricos e lipohipertrofia do depósito de gordura central ou aumento do tecido de gordura visceral (VAT) e que indivíduos HIV+ portadores ou não de LD-HIV têm menos tecido gorduroso periférico que os seus controles não infectados pelo HIV. Portanto seus achados são argumentos contra uma definição da LD-HIV que abranja a presença de lipoatrofia periférica e lipohipertrofia central isoladamente e concomitantemente.

Kotler (66) analisa ambos os trabalhos e opina dizendo que nenhum dos estudos responde bem a questão, enquanto juntos oferecerem preciosas informações. A LD-HIV aparente na clínica pode representar uma interação entre a lipoatrofia associada ao HIV e a síndrome metabólica, esta cursa com aumento do VAT e com alterações metabólicas dos lipídeos e glicídios, tal como foi identificado no estudo de Carr e colaboradores (64). Entretanto, a percepção clínica (ou do paciente ou do médico avaliador) de LD-HIV pode também ser representada pela lipoatrofia periférica sem alteração do VAT, de acordo com achados do estudo FRAM. Inversamente, as mensurações objetivas com imagem de ressonância magnética (MRI), tomografia computadorizada (TC) e DEXA (*dual energy X-Ray absorptiometry*) foram capazes de identificar a LD-HIV, mesmo quando não aparentes clinicamente (65, 67, 68).

Este mesmo autor (66) resume os achados desses estudos, como, o conflito daqueles que pensam conhecer aquilo que vêem (diagnóstico de LD-HIV por métodos subjetivos de auto-avaliação e avaliação médica) contra aqueles que não estão tão certos (diagnóstico de LD-HIV por métodos objetivos de imagem, tais como DEXA, MRI e TC), ou seja, aqueles que duvidam das avaliações subjetivas feitas pelos próprios pacientes e seus médicos e que tentam através dos exames de imagem medir objetivamente os depósitos de gordura. Atualmente, o diagnóstico de LD-HIV segue os critérios diagnósticos validados, propostos por Lichenstein et al. (49) que se baseiam na presença de, pelo menos, um sinal prontamente perceptível associado a um sinal discreto (apenas detectado mediante exame cuidadoso) de alteração do compartimento corporal

previamente descrito; na concordância entre as avaliações médicas e as realizadas pelos próprios pacientes sobre os CCG examinados.

Em suma, estes métodos de imagem trouxeram dissenso ao que se entendia por LD-HIV diagnosticada pelos questionários subjetivos. Esta dúvida foi inicialmente suscitada por um artigo de revisão escrito por Safrin e Grunfeld (6). Estes lançaram dúvida sobre a possibilidade de um único mecanismo poder causar ou lipoatrofia ou lipohipertrofia na mesma área corporal, como, face e membros. Por consequência, sugeriram etiologias diferentes para ambas as síndromes.

Os compartimentos VAT e SAT podem ser mensurados através das técnicas dos questionários de auto-avaliação de mudanças corporais, exame médico, medidas antropométricas, bioimpedância (IBE), DEXA, MRI, TC (6) e ultra-sonografia (US) (8). As medidas antropométricas estimam facilmente a gordura corporal total (TAT) e SAT regionais, mas sua aplicação nos estudos tem sido limitada por terem poucas ou nenhuma das medidas validadas para amplo uso clínico (69). A IBE avalia a TAT, característica que não ajuda no entendimento das mudanças nos VAT e SAT.

A aplicação do questionário de auto-avaliação é a técnica validada (48, 70) mais comumente empregada para detectar mudança corporal em indivíduos HIV+ e HIV-. Os exames físicos dos compartimentos de gordura corporal, não raramente, são realizados subsequentes ao questionário e visam corroborar o primeiro. Ambos os métodos são amplamente utilizados nas pesquisas sobre LD-HIV, mas os estudos de consistência colocam dúvidas na sua aplicação conjunta, pois são perspectivas diferentes sobre o mesmo problema que têm resultados discordantes com alta (26, 71) e baixa (72) concordância.

Entre os exames de imagem, a MRI e TC podem quantificar tanto a VAT quanto a SAT e são utilizados em pesquisa como padrão de referência para validação dos demais métodos (73, 74). Entretanto, são caros, pouco disponíveis e potencialmente nocivos à saúde. O DEXA analisa os SAT dos membros e tronco rotineiramente, embora não permita uma quantificação separada do compartimento visceral e abdominal subcutâneo.

2.3) Diagnóstico da LD-HIV por ultrassonografia

A ultrassonografia apresenta boas vantagens sobre as demais técnicas devido a ser simples, disponível, barata e inócua aos pacientes quando comparada aos demais métodos de imagem. As medições de SAT dos braços e pernas parecem ser mais

simples, menos variáveis, mais discriminantes para o diagnóstico da LD-HIV do que as medições da VAT que são indiretas e presumidas (8). Estas medidas ultrassonográficas apresentaram o mesmo risco de imprecisão quando comparadas com as medidas de TC, exceto na medição da gordura facial da região malar (75), onde a correlação com as medidas da TC foi menor, ainda que significativas.

Estudos recentes sobre a utilização da ultrassonografia na medição dos compartimentos corporais prospectam sobre possíveis parâmetros diagnósticos da lipodistrofia, tais como, o aumento da relação entre a gordura visceral (VAT) e gordura subcutânea (SAT) e a diminuição das espessuras dos compartimentos subcutâneo facial (região malar), braquial e crural (76). Padilla e colaboradores em 2007 correlacionaram as medidas de gordura visceral e subcutâneas feitas através da ultrassonografia e antropometria com medidas aferidas pela TC e concluíram que estes métodos são adequados para medição de gordura subcutânea e visceral (77, 78).

É importante detalhar os resultados dos estudos destes autores (77), porque é o primeiro estudo a disponibilizar informação sobre as aferições ultrassonográficas de gordura visceral e validá-las em pacientes HIV; o que já havia sido feito em pacientes não portadores do HIV (78, 79). Os coeficientes de correlação (Pearson e Spearman) para gordura visceral e abdominal subcutânea foram $r=0,74$, $P<0,001$, e $r=0,84$, $P<0,001$, respectivamente. Já os coeficientes de correlação para a gordura subcutânea dos braços são mais fracos, mas mantiveram a significância estatística ($r=0,40$, $P=0,001$). As medições da gordura subcutânea da coxa correlacionaram-se melhor com as aferições feitas pela TC ($r = 0,84$, $P<0,001$). Indicando que as medições de gordura dos membros são mais precisas e confiáveis quando realizadas ao nível da coxa.

A medição de gordura facial malar, na área do sulco nasogeniano, apresentou coeficiente de correlação baixo e não significativo na mesma área medida pelo TC ($r=0,15$, $p=,25$). Martinez e colaboradores(8), em seu estudo pioneiro utilizando a US, encontraram sensibilidade e especificidade nas medições ultrassonográficas da região malar e braquial para o diagnóstico de lipodistrofia, mas este tudo comparou seus resultados somente com os métodos de diagnóstico subjetivos (questionário de auto-avaliação e avaliação pelo médico assistente). Este mesmo grupo em um trabalho, Milinkovic et al.(80), apresentado 5th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy relataram fraca associação entre as medições da gordura periférica feitas pelo US e outros métodos mais objetivos, DEXA e TC.

2.4) Epidemiologia da LD-HIV

As definições de LD-HIV comumente empregadas nos estudos epidemiológicos são variadas (8, 35, 64, 72), muitas vezes controversas, e se baseiam nas modificações corporais relacionadas temporalmente à HAART. Para que haja algum entendimento sobre as alterações corporais da LD-HIV é preciso lembrar que estas alterações na composição corporal foram descritas anteriormente a HAART (2), logo não dependem da sua introdução. Por sua vez, a terapia ARV resultou em aumento do tempo de sobrevida clínica e, portanto, de observação clínica dos indivíduos HIV+; reconstituição dos parâmetros imunológicos e redução da massa crítica viral circulante. Para tais resultantes são atribuídas às causas da LD-HIV cuja alienação dos efeitos da HAART é impossível, atualmente. Outra vertente etiológica está relacionada à resposta inflamatória do hospedeiro causada pela infecção viral crônica. Esta induz também as alterações metabólicas dos lipídeos e glicídios cuja apresentação e intensidade dependem da interação com os para-efeitos da HAART e das alterações celulares, como dos adipócitos, hepatócitos e miócitos encontradas nos indivíduos HIV+ com LD-HIV. Nesse contexto interativo de resposta inflamatória, reconstituição imunológica, alterações celulares e HAART sobre o hospedeiro HIV+ conjecturam-se as causas da LD-HIV. As tentativas de estabelecer uma relação entre os achados clínicos e alterações em diversos campos das ciências básicas resultaram em associações estatísticas inconsistentes. As razões apontadas são aquelas anteriormente descritas para diferentes prevalências encontradas. Portanto, uma revisão dos estudos das alterações da composição corporal no indivíduo HIV+ poderá ajudar na definição da LD-HIV no presente estudo.

A composição corporal é influenciada por diversos fatores, dentre eles estão: sexo, idade, dieta, hormônios, atividade física, fatores genéticos individuais e fatores econômico-culturais. As doenças crônicas afetam tanto o estado nutricional quanto a composição corporal daqueles por elas acometidos. Contudo, a interação entre tais enfermidades e os diversos fatores que alteram a composição corporal não é bem conhecida (81).

O estudo (81) das diferenças da composição corporal segundo sexo e status HIV verificou valores menores de peso corporal, massa celular corporal (BCM), massa livre de gordura (FFM) e massa gorda (FM) entre os HIV+; quando comparados com uma população controlada de não portadores do HIV (HIV-). Homens e mulheres HIV+

apresentam respectivamente uma diminuição dos seus pesos corporais entre 44% a 46% e 70% a 88%, quando comparado ao peso corporal dos seus respectivos controles, devido à perda de FM. A comparação da composição corporal, entre homens e mulheres HIV+, sugeriu que os primeiros têm maiores BCM e FFM, e menores FM e percentual de gordura do que as últimas (81). Estes resultados foram corroborados por outros estudos que verificaram nos homens uma perda de 50% de FFM e FM (82), enquanto entre as mulheres, alguns investigadores (2, 83) sugeriram uma perda ainda maior e mais precoce de FM. Em conclusão, a infecção pelo HIV tem efeitos discrepantes nas mudanças da composição corporal de ambos os sexos; tem um dimorfismo sexual.

Uma das primeiras descrições clínicas de LD-HIV (por auto-avaliação e exame físico) foi o aparecimento da giba dorso-cervical (24, 33, 37, 84-87) cuja causa foi freqüentemente atribuída ao uso dos IPs. Todavia, as gibas são pouco freqüentes (33, 88), não têm associação estatística com os IPs e ocorrem em quem nunca recebeu estes antirretrovirais. Por isso, os fatores específicos atrelados ao seu desenvolvimento são desconhecidos.

A região torácica superior e seios são dois outros compartimentos de gordura que sofrem alteração durante a evolução da infecção HIV e seu tratamento (32, 33, 86, 88, 89). As prevalências de aumento dos seios são baixas, dependem em grande parte da proporção de homens e mulheres examinados e têm associação estatística variável com IPs. Como nenhum desses estudos utilizou métodos objetivos, e.g., MRI ou DEXA, para medir o tamanho dos seios, a sua verdadeira prevalência é desconhecida.

A evolução do compartimento de gordura do tronco superior é igualmente controversa, pois, pelo DEXA, se verificou em 2 estudos de indivíduos com lipoatrofia periférica sem aumento da gordura abdominal, recebendo IPs, que houve, em um deles (86), presença e, no outro, ausência (37) de lipoatrofia do tronco. Estes resultados indicaram mais para um diagnóstico de falsa obesidade do que para obesidade do tronco (6).

Em 12 indivíduos HIV+ com lipohipertrofia do tronco (diagnosticado por métodos subjetivos) (48) verificaram-se, diminuições nos SAT e TAT e aumento do VAT, quando comparados aos seus 14 controles HIV-. Estas diferenças de VAT foram significativamente maiores entre os homens. Entre indivíduos HIV+, aqueles com lipohipertrofia do tronco têm quantidades similares de TAT e SAT e estatisticamente maior de VAT do que aqueles sem lipohipertrofia do tronco.

As implicações epidemiológicas dos aumentos das gorduras viscerais e do tronco nos indivíduos HIV+ são obscuras. Em oposição à inteligibilidade atual desses achados, dois estudos com pequenas amostras (52 e 96, respectivamente) (43, 48) concluíram que o aumento da VAT esteve associado à melhora dos parâmetros imunológicos, e não esteve limitado aos que recebiam IPs. Há também um consenso (48) crescente de que estes aumentos dos compartimentos de gordura associados às múltiplas alterações metabólicas (hipercolesterolêmica, hipertrigliceridemia, resistência à insulina) estariam mais relacionados com a síndrome metabólica (29, 30), cuja etiologia é obscura, do que com as alterações dos compartimentos de gordura provocadas pela presença do HIV ou pelo seu tratamento.

Estudos por métodos subjetivos de aumento da circunferência abdominal (WC) verificaram freqüências de 1% ,7%, 16%, 37% (33, 88, 90, 91) em indivíduos em uso de IPs . Safrin et al. (6) realizaram estudos comparativos entre grupos que usavam e não usavam IPs e observaram resultados contrastantes. Em um deles (92), observou-se grande diferença da freqüência de aumento da cintura abdominal (WC) entre aqueles em uso de IPs (21%) comparados com aqueles que não os usavam (0%). Enquanto em outro (88) não se notou diferença entre estes grupos, 56% e 41% entre os que usavam e não usavam IPs, respectivamente.

As medidas de WC e razão entre WC e o quadril (WHR) têm sido utilizadas como um índice da adiposidade visceral total, sem distinção entre VAT e SAT abdominal (93). Independentemente de a primeira medida antropométrica ser melhor índice que a última (94-98), ambas as medidas precisam ser validadas no indivíduo HIV+, portanto não podem presumir com precisão a adiposidade abdominal. O aumento de peso, WC e VAT estão normalmente associados ao envelhecimento na população geral (99); nos portadores do HIV, o meteorismo (31), o aumento do SAT abdominal devido ao restabelecimento da saúde e uso da HAART são fatores de confundimento adicionais ao uso destas medidas antropométricas (6). Por isso, métodos de maior acurácia, como, MRI e TC, e, mais recentemente validado, o ultrassom (77) podem e devem ser utilizados na diferenciação entre a obesidade visceral falsa e verdadeira.

As lipoatrofias da face e membros superiores e inferiores têm sido observadas e relatadas em indivíduos HIV+ em tratamento com IPs (16, 18, 26, 32, 33, 100). Em estudo de prevalências, verificou-se, por métodos subjetivos, atrofia da face em indivíduos HIV+ em uso de IPs nas proporções de 1% (90), 3% (92), 22% (16), 24

(101). Apenas um dos estudos (92), entre os que fizeram comparações entre grupos, não observou clara diferença entre os grupos que usaram ou não usaram IPs (3% vs. 0%).

As lipoatrofias de membros superiores e inferiores (periférica) ocorrem nos indivíduos portadores ou não do HIV, pois é um componente normal do processo de envelhecimento. Tal fato traz em si uma dificuldade adicional ao entendimento sobre as variações da composição corporal sofridas pela população HIV+. As prevalências dos estudos de lipoatrofia periférica variaram amplamente. À exceção de um, a maior parte dos estudos utilizou métodos subjetivos nas suas medições e encontraram valores que variaram de 8 % (33) a 64% (18), passando por 11% (92), 13% (16) e 24% (101). A utilização do DEXA (18) em um dos estudos confirmou a menor quantidade de gordura periférica no grupo em uso de IPs em comparação àqueles que não estavam em uso de IPs.

A observação da associação da lipoatrofia periférica e lipohipertrofia no indivíduo HIV+ é ambígua, porque ambas as alterações ocorrem fisiologicamente no indivíduo HIV- e a metodologia empregada nos estudos em indivíduos HIV+ não foi uniforme. Por exemplo, se fosse possível resumirmos os trabalhos de LD-HIV publicados, sem que com isso incorrêssemos em erros grosseiros, estes poderiam ser caracterizados pela ausência de um padrão de definição de LD-HIV; pela diversidade das populações de estudo com diferentes características sexuais, etárias, de tempo de infecção e de uso de HAART; por estudos transversais que não permitem uma extensa observância das mudanças dos níveis de gordura nos SAT e VAT ao longo do tempo; pelo emprego de métodos de aferição subjetivos, clínicos, que correlacionados com os métodos objetivos, de imagem, são menos precisos. Portanto, perdeu-se a interlocução e o fluxo de convicção das estimativas calculadas da LD-HIV devido à diversidade de caracterização e de metodologia nos estudos publicados.

Daí, aquilo que nos parece ser obesidade central com atrofia periférica pelas aferições de resumo descritas anteriormente, poderá afigurar-se como normal, visto que ambas as condições podem ser fisiológicas ou ser corroborado ou retificado pela supressão de um dos dois fenótipos. Neste caso, seria aconselhável utilizar a associação dos 2 tipos de métodos de aferição, subjetivos e objetivos, dos compartimentos de gordura que os aferisse em intervalos de tempo consideráveis por pelo menos duas vezes, sob contexto

padronizado de definição da LD-HIV. Por conseguinte, é preciso colocar o estudo da lipodistrofia no caminho da interlocução que a ciência é capaz de oferecer atualmente. Desta forma, por tudo que foi apreendido nesta revisão de literatura da síndrome LD-HIV, o fenótipo de lipohipertrofia central não possui uma sustentação estatística com a infecção HIV, ao contrário da lipoatrofia periférica que tem forte associação estatística com a patologia, apesar da metodologia criticável. Similarmente, as variações biológicas normais das quantidades de gordura dos compartimentos corporais encontradas em cada indivíduo dificultam precisar valores absolutos de gordura que definam a LD-HIV. Logo, será preciso, sob perspectiva da epidemiologia, estudar a evolução dos compartimentos de gordura subcutâneos e viscerais, cada qual isoladamente, em estudos longitudinais através da ultrassonografia sem a preocupação de definir a priori a LD-HIV. E esperar reunir informação suficiente sobre a dinâmica da gordura nestes compartimentos corporais para formar um consenso sobre que percentuais de perda ou ganho de gordura nestes compartimentos definiriam a LD-HIV

3) Objetivos

3.1) Objetivo geral

O estudo almejou avaliar o alcance da ultrassonografia como meio diagnóstico da LD-HIV, e estabelecer relações estatísticas com os meios diagnósticos de medição de gordura corporal por questionários clínicos, criar critérios para sua indicação e, se indicado, recomendá-lo à lista de exames complementares de rotina na assistência médica dos indivíduos portadores do HIV.

3.2) Objetivos específicos

3.2.1) Estimar a correlação entre as medidas ultrassonográficas e o diagnóstico da LD-HIV clínico realizado pela concordância entre a auto-avaliação do paciente e o exame médico feito pelo médico assistente.

3.2.2) Comparar as medidas ultrassonográficas dos compartimentos de gordura corporal entre grupos de indivíduos portadores do HIV classificados de acordo com o tempo de uso das medicações antirretrovirais. Por conseguinte, estudar os possíveis fatores, envolvidos no processo infeccioso e terapêutico, que poderiam explicar as potenciais diferenças encontradas nas medidas de gordura dos compartimentos corporais, visando dissociar os efeitos dos dois principais fatores predisponentes (terapêutico e infeccioso) da síndrome de redistribuição anormal de gordura na população de estudo.

3.2.3) Estudar as variações dos conteúdos de gordura dos compartimentos corporais de uma população de estudo sob estímulo dos efeitos das medicações antirretrovirais ao longo do tempo através da ultrassonografia.

4) População de estudo e métodos

4.1) Aspectos éticos

O projeto de estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (ANEXO 1).

Foi elaborado, primeiramente, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para ser lido aos pacientes selecionados. Todos aqueles que consentiram em responder ao questionário assinaram o TCLE (ANEXO 2).

4.2) População dos estudos transversais

Pacientes portadores HIV em uso ou não de antirretrovirais, com idade acima de 18 anos, em acompanhamento no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle foram selecionados para realizar exame ultrasonográfico dos compartimentos de gordura corporal no período compreendido entre janeiro de 2006 a dezembro de 2010.

4.3) População de estudo longitudinal

Os pacientes portadores do HIV em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, cuja condição clínica ou laboratorial indique o uso da terapia antirretroviral(102), que foram atendidos no período de agosto de 2008 a dezembro de 2009.

4.4) Critérios de seleção de pacientes

4.4.1) Critérios de inclusão para os estudos transversais:

- Os pacientes de ambos os sexos com idade acima de 18 anos, infectados pelo HIV por exposição sexual.
- Mulheres que não estivessem grávidas
- Pacientes em uso de antirretroviral há mais de 1 ano com LD-HIV de acordo com os critérios clínicos de por Lichenstein et al. (49).
- Pacientes em uso de antirretroviral há menos de 1 ano e sem LD-HIV de acordo com os critérios clínicos de por Lichenstein et al. (49).
- Indivíduos com índice de massa corporal (IMC) $\geq 18,5$ kg/m².
- Pacientes assintomáticos ou sob controle clínico – terapêutico, no mínimo por 2 meses, das infecções definidoras da aids, excetuando aquelas listadas no critério de exclusão abaixo.

4.4.2) Critérios de inclusão para os estudos longitudinal:

- Os pacientes de ambos os sexos com idade acima de 18 anos, infectados pelo HIV por exposição sexual.
- Mulheres que não estivessem grávidas
- Paciente com indicação de uso de Antirretrovirais tanto por critérios imunológicos quanto por critérios clínicos de acordo com classificação de CDC1992 (103).
- Pacientes “naive” ou em uso de antirretrovirais por um período menor que 6 meses.
- Indivíduos com índice de massa corporal (IMC) $\geq 18,5$ kg/m².
- Pacientes assintomáticos ou sob controle clínico – terapêutico, no mínimo por 2 meses, das infecções definidoras da aids, excetuando aquelas listadas no critério de exclusão abaixo.
- O uso de qualquer um dos inibidores da protease no esquema terapêutico.

4.4.3) Critérios de exclusão para estudo transversal:

- Mulheres que estivessem grávidas ou engravidaram no decorrer do estudo longitudinal.
- Pacientes portadores de doenças psiquiátricas ou neurológicas que prejudicassem a avaliação corporal subjetiva que estes pacientes deveriam fazer no decorrer do estudo e na adesão ao tratamento antirretroviral.
- Paciente portador de ascite e edemas de membros inferiores.

4.4.4) Critérios de exclusão para estudo longitudinal:

- Os pacientes com hábitos etílicos e de consumo de drogas ilícitas cuja frequência de consumo ultrapassasse a 3 vezes por semana.
- Mulheres que estivessem grávidas ou engravidaram no decorrer do estudo longitudinal.
- Pacientes portadores de doenças psiquiátricas ou neurológicas que prejudicassem a avaliação corporal subjetiva que estes pacientes deveriam fazer no decorrer do estudo e na adesão ao tratamento antirretroviral.
- Paciente portador de ascite e edemas de membros inferiores.

- No estudo longitudinal, a substituição do IP do esquema antirretroviral por outro ARV de classe diferente que resultasse na ausência de IPs no esquema antirretroviral em uso.

4.5) Desenho do estudo

4.5.1) Desenho dos estudos transversais

O estudo de viabilidade da ultrassonografia como método para mensuração dos compartimentos corporais de gordura iniciou com o treinamento e adequação das técnicas ultrassonográficas vigentes.

O objetivo foi avaliar se as medidas ultrassonográficas captavam as diferenças de quantidade de gordura nos compartimentos corporais entre pacientes positivos e negativos para LD-HIV com base na concordância do diagnóstico clínico efetuado pelo médico assistente e por auto-avaliação do paciente (49), cujos tempos de exposição aos antirretrovirais foram muito variados.

Em um segundo momento, estimamos a correlação entre as medidas ultrassonográficas dos compartimentos de gordura corporal e o diagnóstico clínico de LD-HIV e investigamos a aplicabilidade de apenas uma medida ultrassonográfica para o diagnóstico de LD-HIV, utilizando como referência o diagnóstico clínico.

O recrutamento foi feito entre os pacientes infectados por HIV com idade acima de 18 anos, em uso regular de antirretrovirais, no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) durante as suas consultas ambulatoriais periódicas, no período entre novembro de 2006 e outubro de 2009. Estes pacientes foram examinados inicialmente por um único médico assistente e, em seguida foram solicitados a responder a um questionário de investigação das alterações das formas corporais, tais como, perda da gordura subcutânea da face, membros, nádegas, e aumento da gordura do tronco e/ou da gordura intra-abdominal. Os pacientes foram classificados como portadores da LD-HIV, caso apresentassem pelo menos uma lesão de LD-HIV moderada (perceptível ao exame médico) e 1 lesão sutil (que requeresse um exame minucioso) e houvesse concordância entre as suas auto-avaliações e a do médico que os assistiram. (ANEXO 3 e 4).

Os pacientes portadores do HIV sem LD-HIV, que haviam iniciado o tratamento antirretroviral a menos de 1 ano, constituíram o grupo controle. Suas medidas ultrassonográficas de gordura dos compartimentos corporais utilizadas para comparação com as do grupo com LD. Dentre os pacientes com HIV e LD-HIV, foi feito um agrupamento com base no tempo de exposição à medicação antirretroviral em menos de

1 ano de uso da medicação e mais de 1 ano de uso.

Após o recrutamento, agendou-se, no intervalo médio de 7 dias, o exame ultrassonográfico dos compartimentos corporais subcutâneos da face, braço, abdômen e do compartimento de gordura visceral.

4.5.2) Desenho dos estudo longitudinal

O estudo longitudinal é um desdobramento natural de um estudo sobre método diagnóstico porque é preciso medir as variações de suas medidas subseqüentes para conhecer o padrão evolutivo do fenômeno biológico de interesse. Portanto, estudamos o padrão evolutivo da gordura nos compartimentos corporais medido pela ultrassonografia, ao longo do tempo.

A seleção de pacientes foi feita no ambulatório do HUGG entre agosto de 2008 e setembro de 2009. Os pacientes portadores do HIV selecionados foram aqueles que iriam iniciar o uso de HAART ou que já estivessem em uso da HAART há menos de 1 ano. Foi realizada a mensuração dos conteúdos de gordura dos compartimentos corporais de gordura (CCG) da face, braço e abdômen (compartimentos periféricos) e visceral através das técnicas dos questionários de avaliação de mudanças corporais, e ultrassonografia, por 4 vezes durante um período de 18 meses de estudo perfazendo 4 leituras.

O intervalo de tempo entre as leituras foi em média semestral, a 1ª leitura foi feita ao incluir o pacientes no estudo, as leituras subseqüentes foram feitas no 6º mês, 12º mês e 18º mês de acompanhamento do participante. Todavia, estes intervalos de tempo das medições ultrassonográficas foram flexibilizados para atender aos atrasos ou adiantamentos inerentes a qualquer tratamento clínico; tais como surgimento de infecções definidoras da aids ou a não adesão as medicações antirretrovirais, por abandono da pesquisa pelo participante. Nestes casos fizemos os exames, tantos ultrassonográficos quanto os de laboratório, tão logo o paciente estivesse recuperado e clinicamente pronto para realizá-los ou caso houvesse nova concordância do participante em participar da pesquisa.

4.5.3) Tamanho e seleção da Amostra

Pacientes dos ambulatórios de imunologia da clínica médica B do hospital universitário Gaffrée e Guinle e dos Centros Médicos de Saúde da prefeitura do Rio de Janeiro que preenchessem os critérios de inclusão do estudo foram convidados a participar do estudo.

O tamanho da população de estudo foi definido como o número de pacientes que procurassem o HUGG para tratamento, durante o período de recrutamento, e que preenchessem os critérios de inclusão do estudo. O tamanho da amostra foi também limitado pela nossa capacidade de atendimento.

4.5.4) Atendimento dos pacientes

No estudo longitudinal, os pacientes selecionados iriam receber ou estavam recebendo tratamento Antirretroviral de acordo com o consenso nacional de Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV – 2006 (106). A escolha dos antirretrovirais do esquema inicial, tanto quanto qualquer mudança que fosse ser feita ao longo do tempo de estudo foi feita pelo médico assistente em comum acordo com o paciente. A cada mudança clínica ocorrida no paciente ou dos antirretrovirais que compunham o esquema de tratamento ao longo do estudo resultava em uma nova avaliação dos critérios de inclusão.

Os pacientes que concordassem em participar do estudo, após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, eram submetidos, nesta ordem, à avaliação clínica, laboratorial, de perfil social e ultrassonográfica. Todas as intervenções anteriormente descritas foram realizadas de acordo com a descrição feita na seção de desenho de estudo.

4.5.5) Avaliação clínica

Os pacientes responderam às perguntas formuladas no questionário da primeira intervenção (ANEXO 3) e das intervenções subseqüentes (ANEXO 4), apenas pertinentes ao estudo longitudinal, ao longo do tempo de estudo. Os pacientes fizeram juntas suas avaliações clínicas, antropométricas e sociais nas dependências do HUGG. As provas laboratoriais foram realizadas pelos laboratórios do hospital central e de imunologia do HUGG, no prazo de até 15 dias a partir da data da avaliação clínica. Os pacientes selecionados do hospital foram atendidos às 4as e 5as feiras à tarde. As avaliações ultrassonográficas foram feita às 6as feiras à tarde, subseqüente ao atendimento da avaliação clínica, na Casa de Saúde Santa Terezinha, na Tijuca.

4.5.5.a) Informações e medidas colhidas

- Informações sócio-demográficas (sexo, idade, bairro e município de moradia, escolaridade, categoria de exposição e data do diagnóstico da infecção pelo HIV)
- Medicamentos Antirretrovirais em uso
- Adesão à terapia antirretroviral, que consiste em avaliar se no dia anterior e nos 7 dias precedentes à entrevista houve omissão da tomada de uma das doses dos antirretrovirais prescritas.
- Ocorrência de alguma intercorrência clínica relacionada ou não à infecção HIV entre os períodos de avaliação.
- Perguntas do questionário sobre alterações corporais
- Perguntas relacionadas à semiologia cardiovascular
- Outras co-morbidades e uso de outras medicações
- Aferição da pressão arterial

4.5.6) Avaliação laboratorial

Os participantes realizaram exames de contagem de células CD4, CD8; carga viral; lipidograma completo e glicemia a cada visita de avaliação. Os exames foram feitos de acordo com a técnica aplicada no laboratório central do próprio hospital em data posterior a avaliação clínica.

4.5.7) Avaliação ultrassonográfica

Os participantes realizaram exames ultrassonográficos dos compartimentos de gordura subcutâneos da face, braço e abdômen e visceral a cada visita de avaliação. Na véspera do exame os pacientes iniciaram uso de dimeticona 40mg na dose de 1 comprimido de 6/6 horas até o momento da realização do exame. A técnica utilizada está descrita na seção de resultados de cada artigo.

4.5.8) Avaliação social

Os participantes responderam a perguntas sobre aspectos sócio-econômicos e sobre o impacto do diagnóstico da infecção pelo HIV em sua vida cotidiana e em suas relações sociais (ANEXOS 3 e 4).

4.5.9) Métodos estatísticos

No primeiro estudo transversal, onde comparamos as medidas ultrassonográficas dos compartimentos de gordura com diagnóstico clínico (auto-avaliação do paciente e exame médico) de LD-HIV, foram utilizados 3 métodos estatísticos. Inicialmente foi feita uma regressão logística múltipla das medidas ultrassonográficas em que incluímos no modelo as variáveis sexo e IMC para calcular as probabilidades esperadas de LD-HIV. Em seguida utilizamos as curvas ROC (Receiver operating characteristic) para examinar que probabilidade melhor discrimina a condição de portador ou não da LD-HIV e esta probabilidade servirá de ponto de corte para definição do diagnóstico de LD-HIV. Ao final, comparou-se através da estatística de Kappa a concordância entre a LD-HIV diagnosticadas pela regressão logística e pelos métodos clínicos.

No segundo estudo transversal, utilizou-se regressão linear múltipla foi utilizada para investigar a associação entre as variáveis dos CCG (face, braço, abdômen subcutâneo e visceral) medidas pela sonografia e as seguintes variáveis explanatórias: sexo, idade, IMC e tempo em tratamento com antirretroviral (TEMPARV ≥ 1 ano e < 1 ano).

No terceiro estudo, o longitudinal, se utilizou os modelos lineares mistos para analisar os dados longitudinais (medidas repetidas) cujas características e importância serão descritas na seção de resultados e no anexo 6 (104-107).

5) Referências bibliográficas

1. Santos EC, Franca I, Jr., Lopes F. [Quality of life of people living with HIV/AIDS in Sao Paulo, Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2007;41 Suppl 2:64-71.
2. Kotler DP, Wang J, Pierson RN. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *The American journal of clinical nutrition*. 1985;42(6):1255-65 [abstract].
3. Signorini DJHP, Codeço CT, Carvalho MS, Campos DP, Monteiro MCM, Andrade MdFCd, et al. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic. *Rev bras epidemiol [serial on the Internet]*. 2005; 8(3): Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2005000300007
4. UNAIDS/WHO. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS WHO. New evidence on survival of people living with HIV in low- and middle income countries. 2007 [cited 2010 August]; Available from: http://data.unaids.org/pub/InformationNote/2007/new_evidence_survival_2007_en.pdf.
5. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. *Biochimica et biophysica acta*. 2010;1801(3):392-9.
6. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS (London, England)*. 1999;13(18):2493-505.
7. Associação Médica Brasileira aSdE, o Conselho Federal de Medicina e a Federação Nacional dos Médicos Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). São Paulo -SP2010 [cited 2011]; Available from: http://www.amb.org.br/teste/cbhpm/cbhpm_2010.pdf.
8. Martinez E, Bianchi L, Garcia-Viejo MA, Bru C, Gatell JM. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1-infected people. *Lancet*. 2000;356(9239):1412-3.
9. Textbook of Dermatology CD-ROM Sixth Edition: Blackwell Publishing. Available from: <http://www.blackwellpublishing.com/book.asp?ref=9780632049042&site=1#top>.
10. Lawrence R. Lipodystrophy and hepatomegaly. *Lancet*. 1946;i:724.
11. Poley JR, Stickler GB. Progressive Lipodystrophy. a Clinical Study of 50 Patients. *American journal of diseases of children (1960)*. 1963;106:356-63.
12. Mamalaki E, Katsantonis J, Papavasiliou S, Avgoustinaki P, Petrogiannaki I, Tzardis M, et al. A case of partial face-sparing lipodystrophy combining features of generalized lipodystrophy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(1):130-3.
13. Wilson WA, Sissons JG, Morgan OS. Multiple autoimmune diseases with bilateral optic atrophy and lipodystrophy. *Annals of internal medicine*. 1978;89(1):72-3.
14. Langhof H, Zabel R. [On lipodystrophia progressiva (Follow-up study of the case published by A. Simons in 1911 for the first time in German literature)]. *Archiv fur klinische und experimentelle Dermatologie*. 1960;210:313-21.
15. Jensen MD. Adrenergic regulation of lipolysis in a patient with lipoatrophy of the upper body. *Mayo Clinic proceedings*. 1991;66(7):704-10.
16. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS (London, England)*. 1998;12(6):F37-9.
17. Striker R, Conlin D, Marx M, Wiviott L. Localized adipose tissue hypertrophy in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 1998;27(1):218-20.
18. 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 (London, England)*. 1998;12(7):F51-8.

19. Conti S, Masocco M, Pezzotti P, Toccaceli V, Vichi M, Boros S, et al. Differential impact of combined antiretroviral therapy on the survival of Italian patients with specific AIDS-defining illnesses. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2000;25(5):451-8.
20. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS (London, England)*. 2003;17(11):1675-82.
21. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995;333(23):1528-33.
22. Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy [letter]. *AIDS (London, England)*. 1997;11(7):938-9.
23. Dube MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. *Lancet*. 1997;350(9079):713-4.
24. Miller KK, Daly PA, Sentochnik D, Doweiko J, Samore M, Basgoz NO, et al. Pseudo-Cushing's syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1998;27(1):68-72.
25. Perry RC, Cushing HE, Deeg MA, Prince MJ. Ritonavir, triglycerides, and pancreatitis. *Clin Infect Dis*. 1999;28(1):161-2.
26. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353(9170):2093-9.
27. Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, Ekouevi DK, Malvy D, Morlat P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. Groupe d'Epidemiologie Clinique du Syndrome d'Immunodeficiency Acquis en Aquitaine. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6):1482-7.
28. Chene G, Angelini E, Cotte L, Lang JM, Morlat P, Rancinan C, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):649-57.
29. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
30. Sociedade Brasileira de Hipertensao SBdC, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia et al. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005;84 (supl. 1):3-28.
31. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet*. 1998;351(9106):871-5.
32. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicco M, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. 1999;13(4):465-71.
33. Dong KL, Bausserman LL, Flynn MM, Dickinson BP, Flanigan TP, Mileno MD, et al. Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 1999;21(2):107-13.
34. Yanovski JA, Miller KD, Kino T, Friedman TC, Chrousos GP, Tsigos C, et al. Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(6):1925-31.
35. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients

- undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* (London, England). 2000;14(1):37-49.
36. Saves M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;34(10):1396-405.
 37. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet*. 1998;351(9106):867-70.
 38. Perez-Molina JA, Domingo P, Martinez E, Moreno S. The role of efavirenz compared with protease inhibitors in the body fat changes associated with highly active antiretroviral therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;62(2):234-45.
 39. Saint-Marc T, Touraine JL. "Buffalo hump" in HIV-1 infection. *Lancet*. 1998;352(9124):319-20.
 40. Kotler DP, Wang J, et al. Alterations in body fat distribution in HIV-infected men and women. XII Conference on AIDS; July 1998; Geneva 1998 [abstract 32376].
 41. Kotler DP, Ionescu G, Johnson JA, Inada Y, He Q, Engelson ES, et al. Studies of adipose tissue metabolism in human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 2:S47-51.
 42. Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antiviral therapy*. 2001;6(3):145-60.
 43. Kotler DP, Rosenbaum K, Wang J, Pierson RN. Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999;20(3):228-37.
 44. Estrada V, Serrano-Rios M, Martinez Larrad MT, Villar NG, Gonzalez Lopez A, Tellez MJ, et al. Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2002;29(1):32-40.
 45. Christeff N, De Truchis P, Melchior JC, Perronne C, Gougeon ML. Longitudinal evolution of HIV-1-associated lipodystrophy is correlated to serum cortisol:DHEA ratio and IFN-alpha. *European journal of clinical investigation*. 2002;32(10):775-84.
 46. Duong M, Petit JM, Piroth L, Grappin M, Buisson M, Chavanet P, et al. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2001;27(3):245-50.
 47. Chen D, Misra A, Garg A. Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(11):4845-56.
 48. Engelson ES, Kotler DP, Tan Y, Agin D, Wang J, Pierson RN, Jr., et al. Fat distribution in HIV-infected patients reporting truncal enlargement quantified by whole-body magnetic resonance imaging. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(6):1162-9.
 49. 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* (London, England). 2001;15(11):1389-98.
 50. Mandell GB, JE; Dolin, R editor. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. page:1538-1540. 6th ed 2005.
 51. Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor-alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood*. 2000;95(10):3191-8.

52. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato MC. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2000;25(4):312-21.
53. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, Francia E, Lagarda E, Sarnat MA, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS* (London, England). 1999;13(16):2261-7.
54. Sekhar RV, Jahoor F, White AC, Pownall HJ, Visnegarwala F, Rodriguez-Barradas MC, et al. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *American journal of physiology*. 2002;283(2):E332-7.
55. Hadigan C, Borgonha S, Rabe J, Young V, Grinspoon S. Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism: clinical and experimental*. 2002;51(9):1143-7.
56. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet*. 1999;354(9184):1112-5.
57. Shikuma CM, Hu N, Milne C, Yost F, Waslien C, Shimizu S, et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipoatrophy. *AIDS* (London, England). 2001;15(14):1801-9.
58. Kinlaw WB, Marsh B. Adiponectin and HIV-lipodystrophy: taking HAART. *Endocrinology*. 2004;145(2):484-6.
59. SBCM. *Dislipidemias: da teoria à prática*. Belo Horizonte: Editora Atheneu; 2004.
60. Murata HH, PW. and Mueckler, M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* (London, England). 2002;16:859-63.
61. Lihn AS, Richelsen B, Pedersen SB, Haugaard SB, Rathje GS, Madsbad S, et al. Increased expression of TNF-alpha, IL-6, and IL-8 in HALS: implications for reduced adiponectin expression and plasma levels. *American journal of physiology*. 2003;285(5):E1072-80.
62. Narciso P, Tozzi V, D'Offizi G, De Carli G, Orchi N, Galati V, et al. Metabolic and morphologic disorders in patients treated with highly active antiretroviral therapy since primary HIV infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;946:214-22.
63. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet*. 2001;357(9256):592-8.
64. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet*. 2003;361(9359):726-35.
65. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, et al. Fat distribution in men with HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2005;40(2):121-31.
66. Kotler DP. HIV-Associated Lipodystrophy: Mechanisms and Management. 2003 [cited 2007 18 January 2007]; Available from: http://clinicaloptions.com/HIV/Annual%20Updates/2003%20Annual%20Update/Modules/ccohiv2003_kotler/Pages/Page%201.aspx.
67. Grunfeld C. Basic science and metabolic disturbances. Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain.2002.
68. Tien PC, Benson C, Zolopa AR, Sidney S, Osmond D, Grunfeld C. The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM): methods, design, and sample characteristics. *American journal of epidemiology*. 2006;163(9):860-9.

69. Andrade S, Lan SJ, Engelson ES, Agin D, Wang J, Heymsfield SB, et al. Use of a Durnin-Womersley formula to estimate change in subcutaneous fat content in HIV-infected subjects. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(3):587-92.
70. Weaver TW, Kushi LH, McGovern PG, Potter JD, Rich SS, King RA, et al. Validation study of self-reported measures of fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(7):644-50.
71. Miller JE ES, French M, et al. The Australian lipodystrophy prevalence survey 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV September; Toronto2000.
72. Belloso WH, Quiros RE, Ivalo SA, Perman MI, Galich AM, Stern LD, et al. Agreement analysis of variables involved in lipodystrophy syndrome definition in HIV-infected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2003;32(1):104-11.
73. Mayo-Smith W, Hayes CW, Biller BM, Klibanski A, Rosenthal H, Rosenthal DI. Body fat distribution measured with CT: correlations in healthy subjects, patients with anorexia nervosa, and patients with Cushing syndrome. 1989. p. 515-8.
74. Ross R, Leger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. 1992. p. 787-95.
75. Gulizia R, Vercelli A, Gervasoni C, Ortu M, Calliada F, Troia G, et al. Controversy concerning role of ultrasonographic lipoatrophy assessments in HIV patients. *AIDS (London, England)*. 2006;20(5):789-90.
76. Grima PF, Chiavaroli R, Grima P. Ultrasonographic assessment of lipodystrophy in HIV-1-infected patients. *La Radiologia medica*. 2009;114(1):141-51.
77. Padilla S, Gallego JA, Masia M, Ardoy F, Hernandez I, Gutierrez F. Ultrasonography and anthropometry for measuring regional body fat in HIV-infected patients. *Current HIV research*. 2007;5(5):459-66.
78. Radominski RB, Vezozzo DP, Cerri GG, Halpern A. O uso da ultra-sonografia na avaliação da distribuição de gordura abdominal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2000;44:5-12.
79. Cucchi E, Piatti PM, Orena C, Pontiroli AE, Martino E, Paesano PL, et al. [Is echography an adequate method for assessing the thickness of intra-abdominal fat? A comparison with computed tomography]. *La Radiologia medica*. 1997;94(4):329-34.
80. Milinkovic A VS, Bianchi L, Ayuso C, Dominigo P, Gomila M, et al. . Comparative assessment of objective methods for the measurement of body fat. 5th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV 8–11 July 2003; Paris2003.
81. Kotler DP, Thea DM, Heo M, Allison DB, Engelson ES, Wang J, et al. Relative influences of sex, race, environment, and HIV infection on body composition in adults. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(3):432-9.
82. Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Cross-sectional and longitudinal evaluation of body composition in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15(1):43-8.
83. Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, Biller BM, Askari H, Wang E, et al. Body composition and endocrine function in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(5):1332-7.
84. Roth VR, Kravcik S, Angel JB. Development of cervical fat pads following therapy with human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 1998;27(1):65-7.
85. Wurtz R. Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors. *Lancet*. 1998;351(9117):1735-6.
86. Stricker RB, Goldberg B. Fat accumulation and HIV-1 protease inhibitors. *Lancet*. 1998;352(9137):1392.

87. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. Body shape changes in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology*. 1998;19(3):307-8.
88. Sutinen J M-WU. Changes in body shape during PI therapy in HIV+ women. . 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January; Chicago1999 (abstract 662) [referência cruzada].
89. Lui A, Karter D, Turett G. Another case of breast hypertrophy in a patient treated with indinavir. *Clin Infect Dis*. 1998;26(6):1482.
90. Boix V RS, Priego M, et al. Expanding the spectrum of protease inhibitors-induced lipodystrophy. 12th World AIDS Conference June; Geneva1998 (abstract: 12398) [referência cruzada].
91. Rosenberg HE MJ, Sepkowitz KA, Giordano MF. Protease-paunch' in HIV+ persons receiving protease inhibitor therapy: incidence, risks and endocrinologic evaluation. Fifth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January; Chicago1998 (abstract:408) [referência cruzada].
92. Reboli AC MS. Changes in body habitus in HIVinfected patients treated with protease inhibitors. . IDSA 36th Annual Meeting; November; Denver1998 (abstract 476 Sa) [referência cruzada].
93. He Q, Engelson ES, Wang J, Kenya S, Ionescu G, Heymsfield SB, et al. Validation of an elliptical anthropometric model to estimate visceral compartment area. *Obesity research*. 2004;12(2):250-7.
94. Despres JP, Prud'homme D, Pouliot MC, Tremblay A, Bouchard C. Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;54(3):471-7 [abstract].
95. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocrine reviews*. 1993;14(1):72-93 [abstract].
96. Han TS, McNeill G, Seidell JC, Lean ME. Predicting intra-abdominal fatness from anthropometric measures: the influence of stature. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(7):587-93 [abstract].
97. Hill JO, Sidney S, Lewis CE, Tolan K, Scherzinger AL, Stamm ER. Racial differences in amounts of visceral adipose tissue in young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(3):381-7.
98. Sidney S, Lewis CE, Hill JO, Quesenberry CP, Jr., Stamm ER, Scherzinger A, et al. Association of total and central adiposity measures with fasting insulin in a biracial population of young adults with normal glucose tolerance: the CARDIA study. *Obesity research*. 1999;7(3):265-72 [abstract].
99. Caan B, Armstrong MA, Selby JV, Sadler M, Folsom AR, Jacobs D, et al. Changes in measurements of body fat distribution accompanying weight change. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18(6):397-404 [abstract].
100. Shaw AJ, McLean KA, Evans BA. Disorders of fat distribution in HIV infection. *International journal of STD & AIDS*. 1998;9(10):595-9.
101. Wong KH HT, Chan CW, Lee SS. . Indinavir-associated facial atrophy in HIV positive patients. 12th World AIDS Conference; June; Geneva1998 (abstract 12391) [referência cruzada].
102. BRASIL. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV - 2008. 2008 [cited 2011]; Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consensoAdulto005c_2008montado.pdf.
103. CDC. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases--United States. Recommendations of the Advisory Committee for HIV and STD prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-12):1-24.

104. Pinheiro JC BD, editor. Mixed effects models in S and S-Plus. 2000.
105. Ker H-W WJ, Anderson C. . Application of linear mixed-effects models in longitudinal data: a case study. [cited 2011]; Available from: http://www.hiceducation.org/Edu_Proceedings/Hsiang-Wei%20Ker.pdf
106. Fausto MA, Carneiro M, Antunes CM, Pinto JA, Colosimo EA. [Mixed linear regression model for longitudinal data: application to an unbalanced anthropometric data set]. Cad Saude Publica. 2008;24(3):513-24.
107. Diggle PJ HP, Liang K-Y, Zeger SL. , editor. Analysis of longitudinal data. : Oxford University Press; 1994.

6) Resultados

6.1) Artigo 1: A comparison of sonographic assessments and clinical questionnaire in the diagnosis of HIV-associated lipodystrophy.

Autores: Dario José Hart Pontes Signorini; Ana Maria Schmidt de Oliveira Netto; Sergio Gabbay; Michelle Carreira Miranda Monteiro; Dario Hart Signorini; Marion de Fátima Castro de Andrade; Francisco I. Bastos e Cláudia Torres Codeço.

Artigo publicado no Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care.

URL:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21521805

DOI: 10.1177/1545109711399660

**A comparison of sonographic assessments and clinical questionnaire
in the diagnosis of HIV-associated lipodystrophy.**

Key words:

HIV-Associated Lipodystrophy Syndrome, Anti-HIV Agents, ROC Curve, Ultrasonography, Logistic Models, Sensitivity and Specificity.

Abstract

The study evaluated the use of sonographic measurements as an alternative to assessments based on clinical or other imaging techniques for the diagnosis of body-fat abnormalities. The study enrolled 179 HIV-infected patients, 81 (45.3%) of them diagnosed as lipodystrophy(LD-HIV)- positive based on a clinical standard questionnaire. Association between clinical LD-HIV and sonographic measurements of face, right upper limb, subcutaneous abdomen, and visceral compartments was evaluated by multiple logistic regression. The predicted probability of the logistic model was 0.64, corresponding to a maximum sensitivity of 69.1% (58–79%), a specificity of 94.9% (88-98%), and to positive and negative predictive values of 92% (82-97%) and 79% (70-86%), respectively. Kappa measure of concordance was 65% [54%-77%]. Low sensitivity poses a problem for the use of sonography to detect LD-HIV in the clinical routine as a single exam, speaking in favor of the combined use of clinical and sonographic measurements over time.

Introduction

HIV-associated lipodystrophy syndrome (LD-HIV) includes changes in the body shape and metabolic disorders associated with either the progression of HIV infection itself or the very clinical management of HIV disease with different antiretroviral medicines (1-3). Brazil is in a unique situation respecting HIV management and care in general, and in the diagnosis and management of LD-HIV, in particular, due to its 14 years long experience with the large-scale use of the highly active antiretroviral therapy (HAART). HAART is provided to any Brazilian citizen at no cost at the point of delivery as mandated by the federal legislation approved in 1996. As a middle-income country, with a large public health system and over 180,000 patients under HAART, Brazil has been challenged by the increasing costs of ARV medicines (4, 5). In this context, the assessment of relatively simple and cheap technologies to be used in the proper management of patients under HAART constitutes a top priority.

LD-HIV is characterized by lipid and glucose metabolism alterations including hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, insulin resistance and diabetes mellitus, together with altered body fat distribution. One typical fat redistribution pattern is the loss of subcutaneous fat in the face, limbs, abdomen, and buttocks while preserving the lean tissue (lipoatrophy). Another one is the combined enlargement of visceral, dorsocervical and breast fat depots (lipohyperthrophy). A combination of lipoatrophy and lipohyperthrophy features has been also described (6, 7). LD-HIV is routinely diagnosed either by physician's physical examination or by patient's self-report of body change and these strategies have been regarded as valid in the context of epidemiological studies (8-10) . However, subjective perceptions of body change are not always consistent with the findings of imaging techniques, such as computed tomography (CT) and dual energy x-ray absorptiometry (DEXA), both regarded as the gold standard for diagnosing HIV-associated lipodystrophy (11-13).

More recently, sonography started to be used as an alternative to the reference approaches mentioned before. The putative advantages of sonography include its availability, harmlessness, non-invasiveness, low cost and high acceptability by patients. Such characteristics may be especially relevant in resource-poor contexts, with high caseloads, since other methods may be unacceptably expensive, require specialized well-trained staff, and a good infra-structure. Its use has been expanding in different

clinical settings, in the context of the permanent need to develop and fully implement practical, cheap, and objective diagnostic procedures for LD-HIV (14-18).

The goal of this study was to assess the level of association between sonographic measures of body fat in the facial, abdominal, arm and visceral compartments, and the outcome of a self-evaluation of LD-HIV status in a population of HIV-infected individuals under follow up in a large outpatient unit in Rio de Janeiro, Brazil.

Methods

All participants assessed by the study were HIV-infected patients recruited during their periodic visit to the outpatient clinic in a state-owned hospital in Rio de Janeiro city, between November 2006 and October 2009. They were eligible if they were receiving antiretroviral therapy and were aged 18 year-old or more.

A physician examined all participants' body surface of interest and then asked them to fill out a questionnaire (10) blinded to his/her evaluation where they reported putative alterations in their body shape, such as loss of subcutaneous fat in the face, limbs and buttocks, and/or gain of truncal and/or abdominal fat.

The diagnosis of LD-HIV relied on the presence of at least one readily noticeable sign tandem with another mild sign of the altered body fat compartment as mentioned before, the agreement between physician's and participants' self-report evaluations concerning the body fat compartments examined, and in the absence of any signs of AIDS defining illnesses in the 30 days before their appointments. Abdominal obesity was disregarded as a sign of LD-HIV defining case.

The documents summarizing the findings of the doctor's and participants' assessments were kept in a safe place by the principal investigator and cross-compared with the sonographic findings only after the completion of previous assessments.

Sonography

Sonographic measurements (SA-8000 EX device, Medison CO. Ltd.) were performed by a single well-trained and experienced operator who was blind to the patients' medical data. Two repeated assessments were taken of each body fat compartments (BFCs) face, right upper limb, subcutaneous abdomen and visceral compartments) and the average value was entered into a standard case report form. Sonographic device calibrations had the following features: frame average=2, edge enhanced=0, dynamic range 105%, reject level=2, view area=wide, tissue=normal, trapezoid=off, apex=up,

frame rate=fast and power=80. The average elapsed time between the self-report diagnostic and sonographic assessment was 3 days.

Measurements of fat thickness (in millimeter) were taken with a high frequency (10MHz) linear transducer, transversally and gently positioned on a perpendicular angle over the body surface while the patient was kept laid in the supine position without a pillow. For positioning, three anatomic reference points were chosen according to Martinez et al.'s study description(14) . At the malar region, on the most prominent part of the zygomatic bone, facial fat thickness was measured from the inner layer of the skin to the outer fascia of the superficial facial musculature (Figure 1). At the upper arm region, the middle third of the right arm was placed in prone position and aligned with the body. Once the image of the humerus and biceps muscle was visualized together on the screen, the image was frozen and the subcutaneous fat thickness was measured from the inner layer of the skin to the outer fascia of the biceps (Figure 2). At the umbilical region, right above the umbilicus, fat thickness was measured from the inner layer of the skin to the upper surface of the rectus abdominis muscle, on the middle of the linea alba area, with patient holding breath (Figure 3). Visceral fat thickness was assessed at the umbilical region, with a low frequency (3.5MHz) transducer placed in perpendicular angle with the body surface and transversally positioned. Measurement was taken from the inner (posterior) surface of the rectus abdominis muscle to the posterior wall of the abdominal aorta artery, right above its bifurcation according to Radominski et al's report (19) (Figure 4).

All the patients gave their written consent for the assessment of their BFCs and the questionnaire, and the research protocol was approved by the Hospital's Ethics Committee.

Statistical analysis

Association between self-reported LD-HIV and sonographic measurements was evaluated by multiple logistic regression. The variables gender and body mass index (BMI) were also included in the model as key covariates and potential confounders. Statistical significance was determined as a P value of < 0.05 . The best fit and more parsimonious model was used to calculate the expected probability of LD-HIV from the sonographic measurements. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to examine the value that best discriminated between participants with and without self-reported LD-HIV. The expected probability of LD-HIV with the greatest sensitivity on

ROC curve was chosen to determine an appropriate cutoff point for LD-HIV diagnostic. The cases with higher or equal probabilities than that of the cutoff point were considered with LD-HIV; otherwise they were considered LD-HIV negative group.

The Cohen's kappa measured agreement between the predicted LD-HIV diagnostic based on the multiple logistic model and that formed from the self-report questionnaire.

The statistical analysis was performed with the help of the open source statistical package R, version 2.9.1 (20).

Results

The study population was composed by 179 HIV-infected participants (Table 1), of these, 81 (45.3%) reported symptoms of lipodystrophy, whereas 98 (54.7%) did not. The sample mean age was 42 years (range of 23-77). The mean age of the LD-HIV group (49 year-old) was significantly higher than that the mean age of the LD-HIV negative group (37 year-old) (t test= -8.7, df=177, p<.0001). Most interviewees were male (72.1%), with 50 (27.9%) women, corresponding to a sex ratio of approximately 2.6:1.0 (Table 2).

The mean (\pm SD) duration of exposure to antiretroviral therapy for participants with and without LD-HIV was 116 \pm 49 and 7 \pm 4 months, respectively (T test= -26.1, df=176, p<.0001). The Body Mass Index (BMI) in LD-HIV negative (25.7 \pm 3.7) and LD-HIV positive patients (23.7 \pm 4.4) was significantly different. (T test= 3.35, df=177, p<.01). The LD-HIV group was composed by two subgroups: 40 patients with lipoatrophy and 41 patients with a combination of lipoatrophy and lipohypertrophy features (no case of lipohypertrophy alone was observed).

The fat thickness of facial, upper limb and subcutaneous abdomen compartments were lower in participants of the LD-HIV group than in those of the LD-HIV negative group. Conversely, the visceral adiposity of the former group was greater than of the latter group. (Table 2)

The multiple logistic model included all sonographic variables, plus gender and BMI (Table 3). The facial (odds ratio .64 [.44-.94], p=.02), subcutaneous abdomen (odds ratio .92 [.87-.98], p=.01), visceral (odds ratio 1.2 [1.10-1.22], p=002) body compartment measurements were all predictive of LD-HIV. The single exception among the sonographic assessments was the upper limb fat thickness (odds ratio 0.70 [0.49-1.02], p=0.06), that was only marginally significant and was kept in the final model.

Linearity, the main assumption of logistic regression models, was assessed by visual inspection of partial residual plots (21). Based on this approach, three influential points were excluded from the modeling process in order to meet the linearity assumption. The points excluded had the following values (sample distribution (median [25th - 75th percentiles])): 1° case Face: 7.75 (3.27 [2.5-4.1]), 2° case: upper limb: 17.80 (1.50 [1.60-2.7]) and 3° case: subcutaneous abdomen: 48.55 (13.20 [6.1-20]).

The predicted probability was calculated by the following model formula:

$$e^{0.84 - (0.44 \times \text{face}) - (0.35 \times \text{arm}) - (0.08 \times \text{abdomen}) + (0.15 \times \text{visceral}) + (3.2 \times \text{gender}) - (0.22 \times \text{BMI})}$$

ROC curves (Figure 1) showed a predicted probability of 0.64, corresponding to a cutoff point with maximum sensitivity of 69.1% (95% CI: 58–79%) and a corresponding specificity of 94.9% (95% CI: 88–98%) for the diagnostic of LD-HIV. Additionally, that cutoff point had respectively positive and negative predictive values in identifying cases of LD-HIV equal to 92% (95% CI: 82-97%) and 79% (95% CI: 70-86%).

The fitted multiple logistic model diagnosed LD-HIV in 61 (34%) out of 179 participants. The percentage of corrected classified cases and Kappa coefficients were 83% and 65% (CI95% 54%-77%), respectively. (Table 4)

Discussion

It is estimated that 33.4 million people live with HIV in the world, of those more than 95% live in low to middle income countries, where approximately 4 million people are receiving antiretroviral therapy (22). Despite a substantial increase in survival time and quality of life associated with combined antiretroviral therapy, a prolonged treatment has been difficult to sustain because of problems with adherence and toxic effects (23, 24).

In the clinical practice, clinicians usually rely on patients' self-report, besides their own evaluation, (subjective information) for diagnosing LD-HIV due to its considerable advantages, such as low cost and high flexibility of design (questionnaire suit individual language abilities) (25). Recently, an objective case definition of lipodystrophy, which included 10 clinical, metabolic, and body composition variables, which was assessed by DEXA, was developed with 80% accuracy to diagnose lipodystrophy. However, the complexity of this method, which is based on, sophisticated metabolic tests and DEXA, has restricted its use in clinical settings in most health facilities (26). In our understanding, the sonographic technique could present an intermediate option between

the high cost, less widely available high-tech methods and the low cost, widely available, and highly subjective self-report methods.

Alike other authors that have reported similar correlation between subjective perceptions and sonography in the subcutaneous and visceral body fat compartments (15, 17, 18, 27), our study estimated a kappa statistic of substantial agreement between the findings obtained by sonographic measurements and clinical LD-HIV. Thinner facial fat compartment, upper arm and subcutaneous abdomen fat as well as thicker visceral adiposity were associated with clinical LD-HIV, as well as sex and BMI.

With a cutoff of 0.64 in the ROC curve, the logistic model showed moderate sensitivity and high specificity. These results suggest that the adopted cutoff point was more specific than a sensitive marker of LD-HIV. Consequently, there are patients with clinical LD-HIV and negative sonographic-based test whose sonographic measurements are compatible with those from the LD-HIV negative group. One potential explanation for the low sensitivity of sonography, in comparison to self-report, is that in the latter method, patients compare their current shape with an image of themselves retrieved from their memories. In reverse, we had just one sonographic measurement that could neither be compared nor discriminated concerning a loss or a gain of fat in the examined body areas, over time.

Low sensitivity poses a problem for the use of sonography to detect LD-HIV on the clinical ground as single exam, but this difficulty could be overcome if physicians included it in their clinical routine in a combination of clinical and sonographic measurements, over time, in parallel or in series, which would improve the accuracy of diagnostic tests. This approach, for instance, has been done to study the surrogate markers of immunodeficiency and metabolic alterations in HIV-infected patients (15).

Other studies, using ROC curves to compute the accuracy of the sonography assessment, found specific, separate cutoffs for each one of the body compartments involved in the definition of LD-HIV (14, 16-18). These studies also support the use of sonography to assess body fat compartments in HIV-infected persons. Since, they did not fit a model to compute ROC curves; we cannot compare the accuracy of these tests with our results.

One advantage of sonography, mentioned in the literature, is its low variability (less than 5%) in measuring subcutaneous fat thickness, especially if exams are carried out by the same operator (14, 15). Furthermore, sonography allows measurements in different

fat compartments, such as the visceral and subcutaneous abdomen (pinched belly) fat contents, which is not feasible in subjective diagnostic methods (2, 12, 28).

Padilla (2007) (17) and Martinez et al (2006) (27), comparing CT and DEXA, and sonography, reported statistical correlations between those methods in assessing fat lipotrophy in the upper arm and subcutaneous abdomen. In the latter compartment, Spearman rank coefficient test correlations varied from 0.64 to 0.84, whereas in the former, these correlations were weak, but significant and ranked from 0.34 (p value ≤ 0.05) to 0.40 (p value = 0.001) (17, 27). Likewise, concerning the visceral adiposity, the sonography was accurate on assessing visceral fat thickness when compared with CT ($r = 0.84$) (17).

In the literature, results are contradictory regarding the sonographic assessment of the facial compartment; some authors found a good accuracy compared with clinical methods (14, 29, 30). On the other hand, Carey et al. study (31) reported no significant correlation between the malar region assessed by sonography and other body regions assessed by different assessment methods, as CT and DEXA. However, Martinez et al. (27) argued against these findings, attributing their negative result to ambiguities in the study design assessed subcutaneous compartments at different sites using two distinct techniques, e.g. malar fat assessed by sonography with mid-thigh subcutaneous fat by CT, when it would be more reasonable to study the same sites with both techniques instead of studying different sites with each technique.

Moreover, other studies (27, 30) that argued for sonography pointed out that this method has been less used than CT or DEXA for the measurement of regional body fat in HIV-infected patients and still present problems in terms of standardization the sonographic assessment of the facial compartment. Gulizia et al. (30), in a correspondence to the editor, proposed that technical difficulties regarding standardization might be one possible reason for the fact that Carey and collaborators (31) did not find a correlation between gold standard methods and sonography. Finally, they all concluded that sonography should not be disregarded before proving its usefulness or not on quantifying body fat compartments; on what, we completely agree. Limitations of our work include the impossibility to detect fat changes in the body fat compartments over time.

We believe that with proper standardization this technique will be able to help physicians to make early diagnosis of LD-HIV and take decisions over replacing

antiretroviral agents associated with LD-HIV, by other ones with an improved side-effect profile.

Reference

1. Moreno S, Miralles C, Negro E, Domingo P, Estrada V, Gutierrez F, et al. Disorders of body fat distribution in HIV-1-infected patients. *AIDS reviews*. 2009;11(3):126-34.
2. 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 (London, England)*. 2005;19 Suppl 4:S14-21.
3. Monnerat BZ, Cerutti Junior C, Canicali SC, Motta TR. Clinical and biochemical evaluation of HIV-related lipodystrophy in an ambulatory population from the Hospital Universitario Cassiano Antonio de Moraes, Vitoria, ES, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(4):364-8.
4. Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S, Salomon JA. Evolution of antiretroviral drug costs in Brazil in the context of free and universal access to AIDS treatment. *PLoS Med*. 2007;4(11):e305.
5. Nunn AS, da Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S. AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28(4):1103-13.
6. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS (London, England)*. 1998;12(6):F37-9.
7. Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L, et al. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipoICoNa Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(22):2621-8.
8. Weaver TW, Kushi LH, McGovern PG, Potter JD, Rich SS, King RA, et al. Validation study of self-reported measures of fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(7):644-50.
9. Engelson ES, Kotler DP, Tan Y, Agin D, Wang J, Pierson RN, Jr., et al. Fat distribution in HIV-infected patients reporting truncal enlargement quantified by whole-body magnetic resonance imaging. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(6):1162-9.
10. 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 (London, England)*. 2001;15(11):1389-98.
11. Grunfeld C. Basic science and metabolic disturbances. Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain.2002.

12. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, et al. Fat distribution in men with HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2005;40(2):121-31.
13. Tien PC, Benson C, Zolopa AR, Sidney S, Osmond D, Grunfeld C. The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM): methods, design, and sample characteristics. *American journal of epidemiology*. 2006;163(9):860-9.
14. Martinez E, Bianchi L, Garcia-Viejo MA, Bru C, Gatell JM. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1-infected people. *Lancet*. 2000;356(9239):1412-3.
15. Asensi V, Martin-Roces E, Collazos J, Carton JA, Maradona JA, Alonso A, et al. Association between physical and echographic fat thickness assessments and a lipodystrophy grading scale in lipodystrophic HIV patients: practical implications. *AIDS research and human retroviruses*. 2006;22(9):830-6.
16. Guimaraes MM, de Oliveira AR, Jr., Penido MG, Queiroz LC, Goulart EM, Greco DB, et al. Ultrasonographic measurement of intra-abdominal fat thickness in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral drugs and its correlation to lipid and glycemic profiles. *Annals of nutrition & metabolism*. 2007;51(1):35-41.
17. Padilla S, Gallego JA, Masia M, Ardoy F, Hernandez I, Gutierrez F. Ultrasonography and anthropometry for measuring regional body fat in HIV-infected patients. *Current HIV research*. 2007;5(5):459-66.
18. Grima PF, Chiavaroli R, Grima P. Ultrasonographic assessment of lipodystrophy in HIV-1-infected patients. *Radiol Med*. 2009;114(1):141-51.
19. Radominski RB, Vezozzo DP, Cerri GG, Halpern A. O uso da ultra-sonografia na avaliação da distribuição de gordura abdominal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2000;44:5-12.
20. Team RDC. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. 2.9.1 ed. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2009.
21. Fox J. Diagnosing Problems in Linear and Generalized Linear Models. In: Publications S, editor. *An R and S-Plus companion to applied regression* Thousand Oaks (CA)2002. p. 192-201.
22. UNAIDS/WHO. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS WHO. AIDS epidemic update 2009. 2009 [16-May-2010]; Available from: http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf.

23. Signorini DJHP, Codeço CT, Carvalho MS, Campos DP, Monteiro MCM, Andrade MdFCd, et al. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic. São Paulo 2005 [21-May-2010]; Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2005000300007&lng=pt&nrm=iso>.
24. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):392-9.
25. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30 Suppl 2:S171-6.
26. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet*. 2003;361(9359):726-35.
27. Martinez E, Milinkovic A, Bianchi L, Gatell JM. Considerations about the value of sonography for the measurement of regional body fat. *AIDS (London, England)*. 2006;20(3):465-6.
28. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353(9170):2093-9.
29. Asensi V, Martin-Roces E, Carton J, Collazos J, Maradona J, Alonso A, et al. Perirenal Fat Diameter Measured by Echography Could Be an Early Predictor of Lipodystrophy in HIV Type 1-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(2):240-7.
30. Gulizia R, Vercelli A, Gervasoni C, Ortu M, Calliada F, Troia G, et al. Controversy concerning role of ultrasonographic lipodystrophy assessments in HIV patients. *AIDS (London, England)*. 2006;20(5):789-90.
31. Carey D, Wand H, Martin A, Rothwell S, Emery S, Cooper DA, et al. Evaluation of ultrasound for assessing facial lipodystrophy in a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS (London, England)*. 2005;19(12):1325-7.

Table 1 - Baseline demographic, therapeutical and sonographic characteristics of the study sample.

Variables	Frequency
Sex (Male / Female)	129 (72.1%) / 50 (27.9%)
Age (Mean± SD/Median)	≈ 42±11 (42)
BMI¥ (kg/m ²) (Mean± SD /Median)	24.8±4 (24.7)
Duration of ARV therapy (mo) (Mean± SD /Median)	117±133 (13)
Facial* (Mean± SD/Median)	3.2±1.2 (3.2)
Upper limb* * (Mean± SD/Median)	1.9±1.7 (1.5)
Subcutaneous abdomen* * (Mean± SD/Median)	14±10 (13)
Visceral adiposity* (Mean± SD/Median)	45±14 (43)

¥, body mass index ;*(mm)

Table 2 - Demographic, clinical and sonographic characteristics of patients according to the (self-reported) diagnosis of associated HIV-lipodystrophy.

Variables	Lipodystrophy	Non-LD-HIV δ	p value&
	n=81 (n \pm sd¶)	n=98 (n \pm sd)	
Age (years \pm sd)	49 \pm 10	37 \pm 9	<0,0001
Male /Female	55/26	74/24	
Duration of ARV therapy (mo)	114 \pm 40	7 \pm 4	<0,0001
BMI¥ (kg/m ²)	23,6 \pm 4,4	25,7 \pm 3,7	<0,0001
Lipoatrophy	40 (49,4%)	-	-
Mixed pattern	41(50,6%)	-	-
lipohypertrophy	-	-	-
Facial*	2,9 \pm 1,4	3,5 \pm 1	0,001
Upper limb*	1,5 \pm 1,5	2,3 \pm 1,8	0,001
Subcutaneous abdomen*	11 \pm 9,2	17 \pm 9,3	<0,0001
Visceral adiposity*	50 \pm 15,5	42 \pm 11,5	<0,0001

δ , with no Lipodystrophy ; ¶ number plus/minus standard deviation;¥, body mass index ;*(mm); &, T test p value.

Table 3 - Multiple logistic regression model on the association between self-reported lipodystrophy and sonographic measurements of body fat compartments combined with body mass index and gender.

Variables &	Crude OR (95%CI)	Adj. OR (95%CI)	p value
Face	0,65 (0,5-0,85)	0,64 (0,44 - 0,94)	0,02
Arm	0,72 (0,58-0,89)	0,70 (0,49 - 1,02)	0,06
Abdomen	0,92 (0,89-0,96)	0,92 (0,87 -0,98)	0,01
Visceral	1,05 (1,02-1,07)	1,2 (1,10- 1,22)	0,002
Gender (§)	1,46 (0,76-20,81)	23,6 (6,2 - 89,7)	<0,0001
BMI	0,88 (0,81-0,95)	0,80 (0,68-0,95)	<0,0001

& sonographic variables were mm; Adj. OR, Adjusted OR; BMI, body mass index. OR, odds ratio; CI95%, confidence interval; (§) male is the reference category.

Table 4 - Agreement between lipodystrophy (LD) diagnoses derived from multiple logistic model and self-report questionnaire.

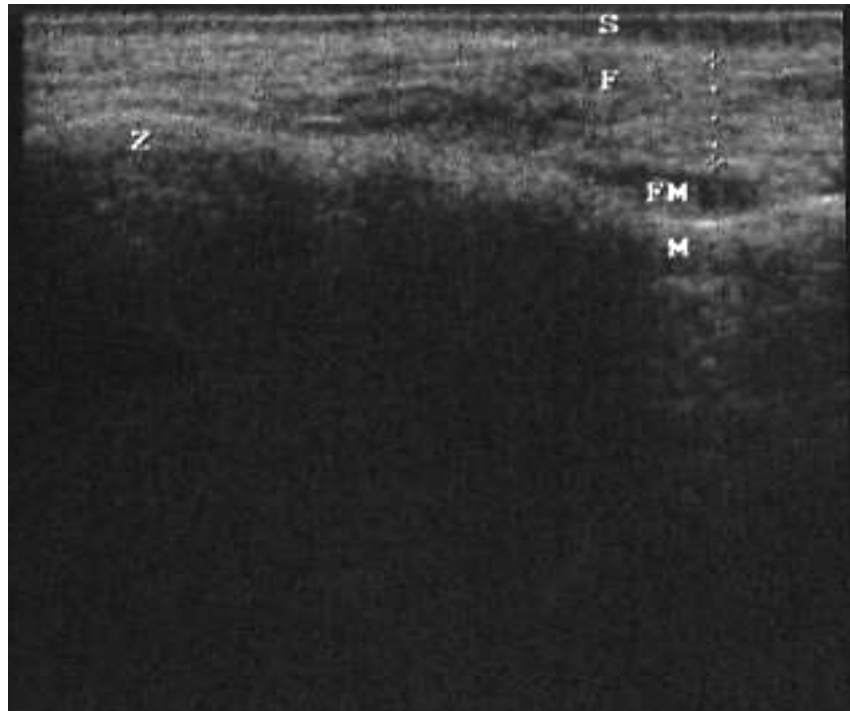
LD-HIV* (logistic regression sonography)	LD-HIV (Self-report Questionnaire)	
	LD-HIV	Non-LD-HIV
LD-HIV	56	5
Non-LD-HIV ‡	25	93

Kappa: 0.65 - IC95%: (0.54- 0.77)

*LD, lipodystrophy

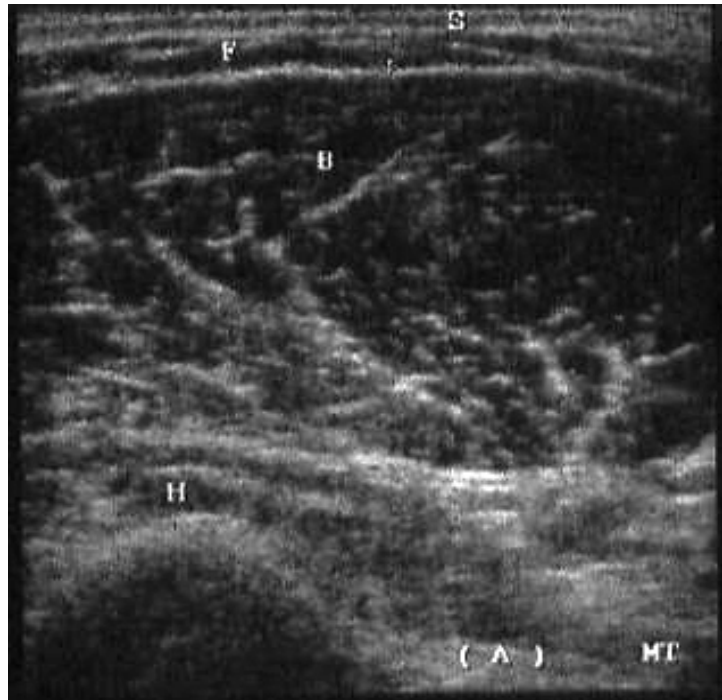
‡, with no Lipodystrophy

Figure 1 - Assessment of face subcutaneous fat thickness. Transverse scan (10MHz) of the most prominent part of the zygomatic bone, from the inner layer of the skin to the outer fascia of the facial musculature.



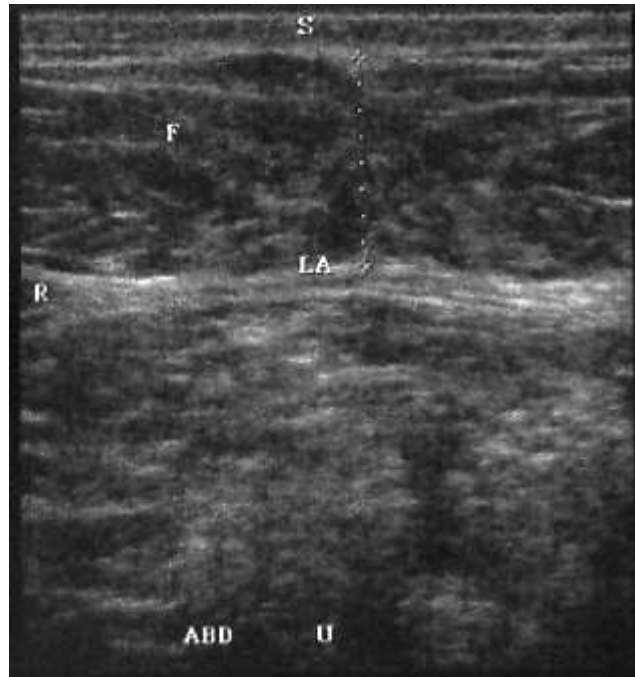
S, Skin; F, Subcutaneous fat tissue; FM, Facial Muscle; M, malar bone, Z, Zygomatic bone; M, Maxilla.

Figure 2 - Assessment of upper arm subcutaneous fat thickness. Transverse scan (10MHz) of the middle third of the right arm, from the inner layer of the skin to the outer fascia of the biceps.



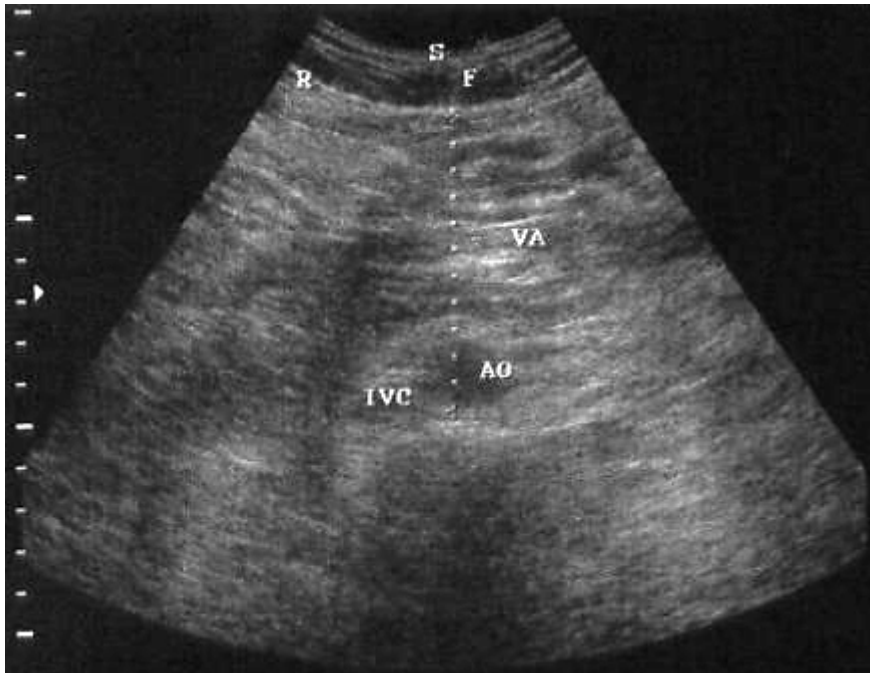
S, Skin; F, Subcutaneous fat tissue; B, Biceps muscle; H, Humerus; MT, middle third of the right arm; (A), arm

Figure 3 - Assessment of abdominal subcutaneous fat thickness. Transverse scan (10MHz) of the abdomen, from the inner layer of the skin to the upper surface of the rectus abdominis muscle.



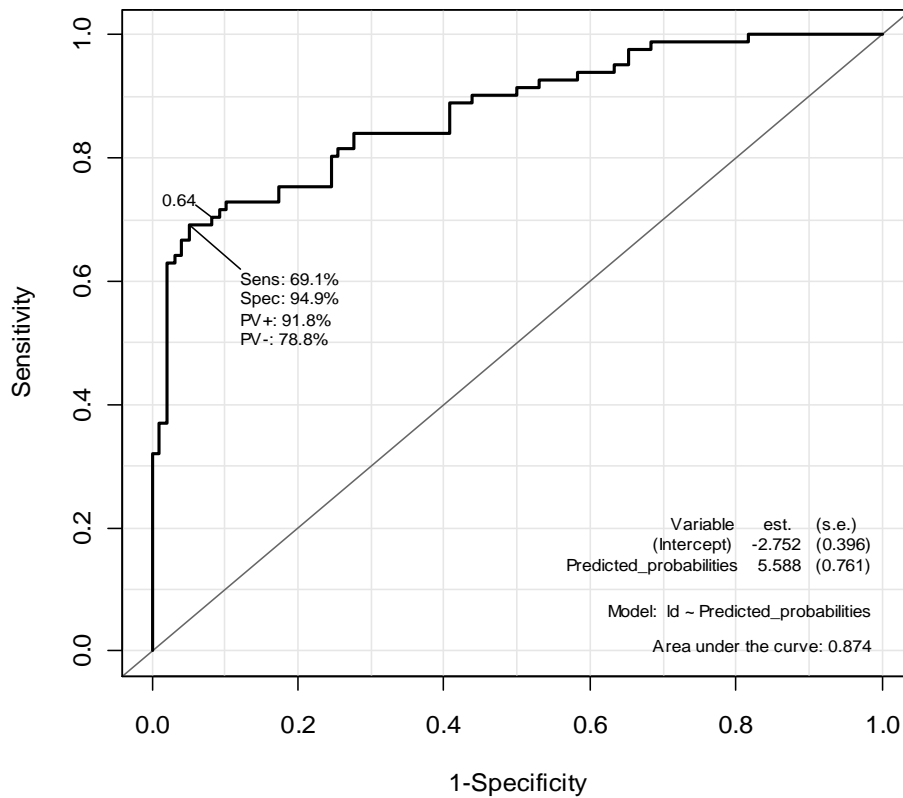
S, Skin; F, Subcutaneous fat tissue; LA, Linea Alba; R, Rectus Abdominis Muscle; ABD, Abdomen; U, above umbilicus.

Figure 4 - Assessment of visceral adipose tissue thickness. Transverse scan (3.5 MHz) from the inner (posterior) surface of the rectus abdominis muscle to the posterior wall of the abdominal aorta artery.



S, Skin; F, Subcutaneous fat tissue; R, Rectus Abdominis Muscle; VA, Visceral adiposity; AO, Aorta; IVC, Inferior vena cava.

Figure 5 - Area under receiver operating curve for sonographic measurements as predictors of lipodystrophy.



Sens, sensitivity; Spec, specificity; PV+, positive predicative value; PV-, negative predicative value.

6.2) Artigo 2: Utilização da ultrassonografia no monitoramento das alterações da gordura corporal em diversos compartimentos de pacientes em uso de Terapia Antirretroviral de Alta Potência (HAART).

Autores: Dario José Hart Pontes Signorini; Ana Maria Schmidt de Oliveira Netto; Sergio Gabbay; Michelle Carreira Miranda Monteiro; Dario Hart Signorini; Marion de Fátima Castro de Andrade; Francisco I. Bastos; Cláudia Torres Codeço.

Palavras-chave:

Síndrome de Lipodistrofia Associada ao HIV. Ultrassonografia, Estudos Transversais, Terapia Anti-Retroviral de Alta Atividade e Modelos Lineares

Resumo

Este estudo procurou avaliar o conteúdo de gordura dos portadores do HIV segundo o tempo de uso da terapia antirretroviral (TEMPARV), <1 ano e ≥ 1 ano. Do total de pacientes (187), 102 deles com TEMPARV < 1 ano não eram portadores de lipodistrofia relacionada ao HIV (LD-HIV), diagnosticados através dos questionários clínicos. Enquanto aqueles em TEMPARV ≥ 1 ano ($n= 85$, $\approx 46\%$) apresentavam LD-HIV. A Regressão linear múltipla foi utilizada para investigar a associação entre as variáveis ultrassonográficas dos compartimentos corporais de gordura (CCG) da face, braço, abdômen subcutâneo e visceral e as seguintes variáveis explanatórias: sexo, idade, IMC e TEMPARV. Esta última variável esteve altamente associada à espessura de gordura dos CCG em ambos os sexos, apresentando um adicionamento adiposo médio de 0,4mm e 0,7mm, no braço e na face, e de 4,4mm no compartimento abdominal subcutâneo entre aqueles com TEMPARV < 1 ano. Enquanto no visceral, a diferença entre aqueles com TEMPARV ≥ 1 ano e < 1 ano foi de 11mm de gordura adicionais àqueles em TEMPARV ≥ 1 ano. As mulheres apresentaram mais gordura do que os homens em todos os CCG periféricos, enquanto eles apresentaram mais 7,2mm de gordura visceral do que elas. Concluí-se que a ultrassonografia é um método capaz de medir a espessura de gordura dos CGC aplicável à prática clínica para diagnosticar a LD-HIV.

Introdução

O advento da terapia antirretroviral de alta potência determinou um aumento substancial da sobrevivência e melhora da qualidade de vida dos pacientes vivendo com aids (1, 2). Contudo, esses pacientes passaram a apresentar complicações crônicas, como, por exemplo, a lipodistrofia e diferentes alterações de metabolismo (3, 4).

A lipodistrofia relacionada à infecção HIV (LD-HIV) envolve distúrbios do metabolismo de lipídios e glicose e a redistribuição da gordura corporal. Um padrão típico de redistribuição da gordura corporal é a perda da gordura subcutânea na face, membros e nádegas, denominada lipoatrofia. Outro padrão, comumente encontrado, é o aumento da gordura dorsocervical e no tronco e da gordura visceral abdominal, denominado lipohipertrofia. A combinação dos dois padrões é denominada lipodistrofia mista (3, 5).

O diagnóstico de lipodistrofia em pacientes portadores do HIV é usualmente subjetivo, seja ela feita por auto-avaliação dos pacientes ou por avaliação clínica de seus médicos

assistentes (6, 7). Para atender às necessidades de um método objetivo capaz de realizar essa avaliação de forma acurada e simples, vários métodos de imagem têm sido sugeridos. A tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (MRI) e a absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA, *dual energy x-ray absorptiometry*) são os métodos de imagem considerados padrão-ouro (8). Entretanto, a utilização destes meios diagnósticos elevaria ainda mais, o já elevado custo financeiro de atendimento ao paciente portador da LD-HIV (8-10). Neste contexto, a ultrassonografia (sonografia) se mostra como um método promissor, por ser menos custoso, de fácil acesso, simples, não invasivo e bastante bem aceito pelos pacientes (11).

Este artigo analisou as diferenças de quantidade de gordura nos compartimentos de gordura corporal (face, braço, abdômen subcutâneo e visceral), através do método sonográfico, em pacientes portadores do HIV em uso de terapia antirretroviral (TARV).

População e Métodos

A amostra do estudo foi constituída de pacientes portadores do HIV, em uso de TARV, todos em esquema antirretroviral de alta potência (12), em harmonia com as diretrizes do Ministério da Saúde, que apresentavam ou não lipodistrofia relacionada à infecção HIV (LD-HIV). Os pacientes elegíveis incluíram aqueles sem LD-HIV, com ingresso recente em TARV (< 1 ano), e aqueles portadores de LD-HIV, tomando medicações por um período ≥ 1 ano. Todos os pacientes eram maiores de 18 anos e foram recrutados durante as suas visitas periódicas ao ambulatório de um Hospital público, na cidade do Rio de Janeiro, entre novembro de 2006 e outubro de 2009.

Os pacientes selecionados preencheram um formulário em que informavam suas características demográficas, clínicas e terapêuticas. As informações de interesse foram: a idade (em anos); sexo; presença ou não de sinais, sintomas associados ao HIV/AIDS e à lipodistrofia, e tratamentos em curso ou efetuados, que nos permitam estabelecer, a posteriori, a presença de doenças definidoras da AIDS nos últimos 30 dias, segundo os critérios dos “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” (13), a presença ou não de LD-HIV de acordo com os critérios de Lichtenstein et al. (6), e o tempo de uso dos antirretrovirais (TEMPARV) (variável contínua).

A variável TEMPARV foi posteriormente categorizada em ≥ 1 ano e < 1 ano de tempo de uso de antirretrovirais. O peso (kg) e a altura (m) foram medidos e o índice de massa corporal (IMC) (Kg/m²) calculado. As informações clínicas e terapêuticas fornecidas pelos pacientes foram cuidadosamente conferidas nos prontuários médicos. Em caso de

discrepância entre a informação prestada pelo paciente e a compilada no prontuário médico, a informação deste último foi escolhida como a informação de referência.

Todos os pacientes realizaram uma auto-avaliação dos compartimentos corporais de gordura (CCG) de interesse, os quais foram examinados por um único médico, que desconhecia os resultados da avaliação feita pelos próprios pacientes. Procurou-se discriminar nestas avaliações alterações da silhueta corporal, tais como: a perda de gordura subcutânea da face, dos membros e nádegas, e ganho de gordura no tronco e abdômen (6).

O diagnóstico de LD-HIV seguiu os critérios diagnósticos validados, propostos por Lichenstein et al. (49) que se baseiam na presença de, pelo menos, um sinal prontamente perceptível associado a um sinal discreto (apenas detectado mediante exame cuidadoso) de alteração do compartimento corporal previamente descrito; na concordância entre as avaliações médicas e as realizadas pelos próprios pacientes sobre os CCG examinados; e na ausência de qualquer sinal de doença definidora da AIDS por pelo menos 30 dias anteriores à consulta. A obesidade abdominal não foi considerada como sinal definidor de caso de LD-HIV.

Os pacientes, ao final dos exames clínicos e sonográficos, foram agrupados de acordo com $TEMPARV \geq 1$ ano ou < 1 ano, e com a presença ou não de LD-HIV.

Os documentos que resumiram as avaliações do médico e dos participantes foram guardados em lugar seguro pelo investigador principal, e foram comparados somente após todas as mensurações sonográficas terem sido completadas.

Sonografia

As medidas sonográficas (aparelho SA-8000 EX, Medison CO. Ltd.) foram realizadas por um operador único e bem treinado. O médico sonografista desconhecia as informações médicas dos pacientes examinados. Cada um dos compartimentos corporais de gordura estudados (face, braço, abdômen subcutâneo e visceral) foi medido 2 vezes e o valor médio destas medidas foi consignado no formulário de dados de cada paciente. A calibragem do aparelho sonográfico tinha as seguintes características: "frame average=2, edge enhanced=0, dynamic range 105%, reject level=2, view area=wide, tissue=normal, trapezoid=off, apex=up, frame rate=fast and power=80". O tempo médio transcorrido entre a entrevista e exame clínico, e a realização das medidas sonográficas foi de 3 dias.

As medidas de espessura de gordura foram feitas com sonda linear (10 MHz) de alta frequência, levemente posicionadas transversalmente em um ângulo perpendicular sobre a superfície do corpo, enquanto o paciente mantinha-se deitado na maca, em posição supina, sem travesseiro. A sonda foi posicionada em 3 pontos de referência anatômica, de acordo com a descrição do estudo de Martinez et al. (11). Na região malar, o posicionamento se deu sobre o ponto mais proeminente do osso zigomático (malar). A espessura da gordura facial foi medida entre a camada interna da pele até a fáscia externa da musculatura facial superficial, na altura do ponto de junção dos ossos zigomático e maxilar (Figura 1). Na região braquial, o terço médio do braço direito foi colocado em posição de pronação e alinhado com o corpo. Uma vez que as imagens do úmero e do músculo tivessem sido visualizadas juntas na tela, a imagem era congelada e a medida de espessura de gordura medida da camada interna da pele até a fáscia externa do bíceps (Figura 2). Na região umbilical, justo acima da cicatriz umbilical, a espessura de gordura foi medida da camada interna da pele até a superfície superior do músculo reto abdominal, no meio da área da linha Alba, com o paciente prendendo a respiração (Figura 3). A espessura da gordura visceral foi medida na região umbilical, com uma sonda de baixa frequência (3,5 MHz) posicionada perpendicularmente e transversalmente com a superfície corporal. A medida da gordura visceral foi tomada a partir da superfície interna (posterior) da musculatura do reto abdominal até a parede posterior da artéria aorta abdominal, justo acima da sua bifurcação, de acordo com que foi descrito no estudo de Radominski et al. (14) (Figura 4).

O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética hospitalar e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para avaliação sonográfica e clínico-epidemiológica.

Análise estatística

Regressão linear múltipla foi utilizada para investigar a associação entre as variáveis dos CCG (face, braço, abdômen subcutâneo e visceral) medidas pela sonografia e as seguintes variáveis explanatórias: sexo, idade, IMC e tempo em tratamento com antirretroviral (TEMPARV ≥ 1 ano e < 1 ano). A significância estatística foi determinada com um valor de $p < 0,05$. O atendimento aos pressupostos dos modelos de regressão linear foi avaliado graficamente e por meio de testes estatísticos (15). A análise estatística foi realizada com auxílio do pacote estatístico R, de código aberto, na sua versão 2.11.1 (16).

Resultados

A amostra de estudo foi constituída de 187 pacientes, com idade média (\pm erro padrão) de 42 (\pm 0,8) anos (mediana de 42 anos), 137 (\approx 73%) dos quais eram do sexo masculino. O tempo de tratamento apresentou uma distribuição bimodal, e um ponto de corte foi definido em 1 ano. No grupo de pacientes com mais de 1 ano de tratamento ($n= 85$, \approx 46%), o tempo médio foi de 3418 (\pm 139) dias de tratamento. Todos estes apresentavam LD-HIV. No grupo com < 1 ano de uso de antirretrovirais ($n=102$), o tempo médio de tratamento foi de 73(\pm 7,2) dias, não havendo casos de LD-HIV. A diferença significativa no tempo de tratamento entre os grupos ($t=24$; $p <,0001$) e o intervalo de 475 dias entre os extremos dos dois grupos justifica a dicotomização desta variável, empregada na análise multivariada.

As medidas sonográficas médias dos CCG da face, braço, abdômen subcutâneo e visceral foram de, respectivamente, 3,43 (\pm 0,1)mm, 1,8(\pm 0,13)mm, 13,4(\pm 0,7)mm e 45,5(\pm 1)mm para todos os pacientes. Os coeficientes de regressão univariada das variáveis de interesse (idade, IMC, TEMPARV e sexo) e seus valores de significância estão na tabela 1. O IMC médio da população estudada foi 24,4 kg/m² (\pm 0,28). Não foi observada associação entre IMC e sexo (homens: (24,5(\pm 0,30)kg/m²); mulheres: (24,1(\pm 0,62)kg/m²); $t = 0,76$; $p = 0,5$), tampouco entre IMC e tempo de tratamento (grupo > 1 ano: (24 (\pm 0,5)kg/m²); grupo <1 ano: (25(\pm 0,3)kg/m²); $t = -1,713$, $p = 0,9$). Por outro lado, os pacientes em TEMPARV > 1 ano eram significativamente mais velhos (49(\pm 1)) do que aqueles com TEMPARV <1 ano (idade 37 (\pm ,9), $t = 8,8$, $p < 0001$).

Na análise multivariada, IMC, sexo e tempo de tratamento mostraram-se significativamente associadas com todas as quatro medidas sonográficas de CCG estudadas.

As mulheres tinham respectivamente na face, braço e abdômen subcutâneo 0,7mm, 1,9mm e 7,7mm de gordura a mais do que foi medido nos respectivos compartimentos masculinos. Enquanto no compartimento visceral masculino, verificou-se um acréscimo de 7,2mm de gordura em comparação a este mesmo compartimento feminino. Já o acréscimo de 1 unidade no IMC acrescentou gordura a todos os CCG estudados, e variou de 0,2mm na face e no braço, passando para 1,2mm e 2,4mm no abdômen subcutâneo e visceral, consecutivamente.

O tempo de tratamento se mostrou altamente associado, tanto em homens como em mulheres (gráficos 1, 2, e 3), à espessura dos CCG. Naqueles com TEMPARV < 1 ano havia, respectivamente, um adicionamento de gordura de 0,4mm e 0,7mm, no braço e na face, e de 4,4mm no compartimento abdominal subcutâneo (tabelas 1). Inversamente, no compartimento visceral, os pacientes com TEMPARV \geq 1 ano apresentaram, em média, 11 mm de gordura visceral a mais do que os pacientes com menos tempo de tratamento (tabela 1) (gráficos 4).

Os pressupostos dos modelos de regressão linear foram analisados graficamente e por meio de testes estatísticos. Os resultados dos testes de normalidade e de homocidasticidade dos resíduos de cada um dos modelos estão discriminados na tabela 1.

Discussão

Estima-se que, ao fim de 2009, havia cerca de 35 milhões de pessoas portadoras do HIV no mundo, destas mais de 95% viviam em países de renda baixa e média. Nestes países há hoje, aproximadamente, 5,2 milhões de pessoas em uso de medicações antirretrovirais, e 10 milhões de pessoas que estão por recebê-las, aguardando a expansão dos programas de acesso aos antirretrovirais para poder iniciar seus tratamentos (17).

O Ministério da Saúde notificou de 1980 até junho de 2010, 592.914 casos de aids (doença já manifesta), no Brasil (18), destes 200.000 recebem regularmente as medicações antirretrovirais para tratamento (19). Apesar de ter trazido substanciais aumentos na qualidade e no tempo de sobrevivência dos portadores do HIV desde sua implantação em 1996 (1), este tipo de terapia apresenta efeitos tóxicos importantes (20), além das dificuldades de adesão ao tratamento por parte dos pacientes no longo prazo, o que, até o presente momento, corresponde a um uso que se prolonga por toda a vida de cada paciente vivendo com HIV/aids (21).

A prevalência da redistribuição anormal da gordura corporal nas amostras de diferentes estudos está estreitamente associada com o tempo de uso de ARV, além de outros fatores, e.g., idade, sexo, peso corporal e duração da infecção pelo HIV. À exceção da última variável, cuja informação é desconhecida ou imprecisa para a maioria dos portadores do HIV, as demais variáveis foram estudadas tanto em nosso estudo, como por outros trabalhos internacionais (3, 7, 8), por meio de modelos de regressão dos compartimentos de gordura de interesse.

O sexo tem um efeito destacado nas alterações da composição corporal de gordura que ocorrem durante a infecção pelo HIV; as mulheres, que habitualmente possuem maior proporção de massa gorda do que os homens, perdem, desproporcionalmente, mais gordura do que eles, reduzindo, com isso, as diferenças sexuais da composição corporal em portadores do HIV, ao longo do tempo (22). Kotler et al. (22) observaram ainda que as quantidades de gordura dos compartimentos subcutâneos são maiores entre as mulheres, quando comparadas aos homens. O contrário ocorre com relação ao compartimento visceral, onde há uma quantidade menor de gordura nas mulheres em comparação com os homens, observações que foram corroboradas pelo nosso estudo.

A altura e o peso têm uma forte influência sobre a massa de células corporais, tanto na massa magra, como na massa gorda (22). Os coeficientes de regressão para o IMC associam os aumentos no IMC ao um aumento da quantidade de gordura para todos os compartimentos corporais estudados e, como esperado, um acréscimo maior de gordura no compartimento visceral quando comparado com os compartimentos subcutâneos, o que permite inferir que indivíduos com maior IMC concentram uma maior quantidade de gordura entre as suas vísceras.

As menores quantidades de gordura mensuradas nos compartimentos periféricos dos pacientes com $TEMPARV \geq 1$ ANO/ LD-HIV, quando comparadas com aqueles $TEMPARV < 1$ ANO/ sem LD-HIV, sugerem um adelgaçamento do braço e atrofia da gordura da face e do abdômen, possivelmente em resposta ao tratamento. Neste último (o compartimento da barriga compressível com os dedos), que normalmente não é avaliado pelos métodos diagnósticos clínicos de LD-HIV (5, 23), observou-se uma redução substancial de gordura associado ao maior tempo de tratamento.

Com relação ao compartimento visceral, observou-se uma quantidade maior de gordura no grupo em tratamento prolongado (> 1 ano) do que grupo em tratamento iniciado mais recentemente (< 1 ano). O acúmulo de gordura visceral ocorre comumente nos quadros de redistribuição anormal de gordura, mas seu aparecimento por si só não define o diagnóstico da LD-HIV, porque há outras enfermidades que cursam também com obesidade visceral, por exemplo, a síndrome metabólica. Faz-se necessário, portanto, o diagnóstico diferencial, antes de associar a obesidade visceral à LD-HIV.

Na rotina assistencial, o diagnóstico da LD-HIV vem sendo realizado a partir do auto-relato dos pacientes e pela avaliação do médico assistente (informações subjetivas), em função da suas consideráveis vantagens, tais como o baixo custo e a flexibilidade da

linguagem empregada no questionário, que facilmente se adéqua à capacidade linguística do indivíduo. Este método diagnóstico foi validado por Lichentstein (6), que estudou, em uma pesquisa multicêntrica norte-americana, 1077 pacientes portadores do HIV que se auto-avaliaram e foram avaliados pelos seus médicos para a presença de sinais de LD-HIV. Naqueles pacientes, em que foi observada concordância diagnóstica de LD-HIV em ambas as avaliações, foram considerados portadores da LD-HIV.

Em um estudo de definição objetiva de caso de lipodistrofia, onde foram utilizadas 10 variáveis clínicas e metabólicas e variáveis referentes aos compartimentos corporais mensurados pelo DEXA, os autores (24) obtiveram uma sensibilidade de 79% e uma especificidade de 80% para o diagnóstico de LD-HIV. Entretanto, este método tem hoje seu uso restrito a unidades de saúde dotadas de melhor infra-estrutura, pois se baseia em exames metabólicos sofisticados e no DEXA, que não constam da lista de exames complementares de rotina na maioria dos hospitais brasileiros. A nosso ver, a sonografia pode representar uma opção intermediária entre os métodos de alta-tecnologia, com alto custo e menor disponibilidade em unidades médicas e os métodos baseados em informações exclusivas subjetivas, de baixo custo, bastante disponíveis, mas que se vêm às voltas, de modo geral, com problemas de acurácia, confiabilidade e validade (8).

Estudos seccionais com pacientes portadores do HIV, realizados na Espanha (25, 26), avaliaram a confiabilidade inter-exame entre a sonografia e o CT e DEXA na avaliação de compartimentos de gordura no abdômen subcutâneo e braço de pacientes com lipoatrofia e observaram correlações estatisticamente significativas (25, 26). No braço, o coeficiente de correlação de postos de Spearman variou de 0,64 a 0,84, enquanto, no abdômen subcutâneo, estas correlações, em que pese tenham sido fracas, foram significativas, e variaram de 0,34 (valor de $p < 0,05$) a 0,40 (valor de $p = 0,001$) (25, 26). Do mesmo modo, em relação à adiposidade visceral, observou-se uma boa reprodutibilidade das medidas da sonografia quando comparada com as medidas da TC ($r = 0,84$) (26).

Em outro estudo em que foram feitas medidas da espessura de gordura visceral pela sonografia em pacientes portadores do HIV que recebiam *versus* que nunca haviam recebido a terapia antirretroviral, Guimarães e colaboradores (27) verificaram também diferenças significativamente maiores na adiposidade visceral no grupo de pacientes recebendo terapia antirretroviral.

A maioria dos estudos de confiabilidade inter-exame que avaliaram a sonografia para face e métodos clínicos verificou uma correlação significativa entre eles (11, 28, 29). Contudo, Carey e colaboradores (30) não observaram associação significativa entre a região malar estudada pela sonografia e outras regiões corporais estudadas por métodos de aferição diferentes, tais como TC e DEXA. Argumentamos que não seria possível estabelecer concordância entre as referidas medidas, uma vez que o método aplicado neste estudo não manteve as mesmas condições de observação nos diferentes procedimentos efetuados.

Uma vantagem adicional da sonografia é a baixa variabilidade das suas medidas de espessura da gordura subcutânea (< 5%) (11, 27, 31) e visceral (2,6%) , quando realizada por um único operador bem treinado.

O modelo multivariado ajustado aos dados sonográficos da face foi o que obteve a pior qualidade-de-ajuste ($r^2=0,25$). Duas possíveis explicações podem ser levantadas. Por um lado, este resultado sugere a necessidade de incluir nessas avaliações variáveis adicionais não estudadas no âmbito do presente trabalho. Contudo, não encontramos na literatura estudos que tenham utilizado regressão linear para estudar as diferenças de gordura nos compartimentos corporais nesta população, portanto, não há como comparar nossos resultados com os de outros estudos.

Cabe ressaltar que a mensuração de gordura facial apresenta o maior grau de dificuldade técnica dentre os procedimentos utilizados neste estudo. As variações anatômicas faciais e a variabilidade de forma e conteúdo de gordura deste compartimento corporal requerem destreza por parte do sonografista na produção de uma imagem que inclua os pontos anatômicos de referência (o ponto de junção dos ossos zigomático e maxilar na órbita ocular inferior direita, e os tecidos musculares e adiposos subjacentes) (Figura1). Por isso, uma explicação possível da elevada variabilidade observada nas medidas da face (e conseqüente baixa qualidade-de-ajuste) seria decorrente das expressivas diferenças de forma e conteúdo dos compartimentos de gordura dos pacientes examinados pela sonografia.

Simultaneamente à expansão do tratamento antirretroviral para milhões de pacientes portadores do HIV, está em curso o desenvolvimento de novas drogas para tratamento com perfis menos tóxicos, que tendem a substituir as medicações antirretrovirais, relativamente baratas, eficazes e largamente prescritas; mas que estão associadas às alterações do metabolismo e à LD-HIV. A repercussão econômica destas substituições

de antirretrovirais nos programas de acesso universal gratuito poderá vir a colocar em risco a expansão continuada destes programas para os novos pacientes ou, mesmo, a sua manutenção junto aos que já estão em terapia (32).

A nossa sugestão é de que, através da sonografia, se estude os compartimentos de gordura, em paralelo ou em série, com o método clínico de diagnóstico de LD-HIV, ao longo do acompanhamento ambulatorial. Esta abordagem assemelha-se àquela que vem sendo adotada rotineiramente em relação ao acompanhamento dos parâmetros imunológicos e metabólicos, dos pacientes em seguimento assistencial. A nossa expectativa é de que a sonografia poderá vir a ser utilizada como uma ferramenta importante no diagnóstico precoce da redistribuição anormal de gordura e orientar em quais pacientes haveria indicação para substituição dos antirretrovirais estreitamente relacionados à LD-HIV, por outros com melhor perfil de efeitos colaterais.

Referências

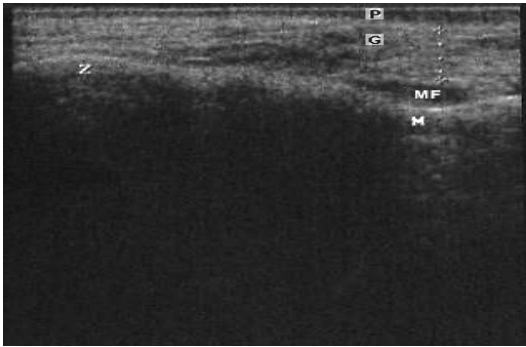
1. Signorini DJHP, Codeço CT, Carvalho MS, Campos DP, Monteiro MCM, Andrade MdFCd, et al. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic. São Paulo 2005 [21-May-2010]; Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2005000300007&lng=pt&nrm=iso>.
2. Marconi VC, Grandits GA, Weintrob AC, Chun H, Landrum ML, Ganesan A, et al. Outcomes of highly active antiretroviral therapy in the context of universal access to healthcare: the U.S. Military HIV Natural History Study. *AIDS Res Ther.* 2010;7(1):14.
3. Diehl LA, Dias JR, Paes AC, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, et al. [Prevalence of HIV-associated lipodystrophy in Brazilian outpatients: relation with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(4):658-67.
4. Signorini DJ, Monteiro MC, Signorini DH, Eyer-Silva WA. Prevalence and determinant factors to lipid abnormalities among HIV-infected patients: a cross-sectional study of 812 patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(6):583.
5. 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 (London, England).* 2005;19 Suppl 4:S14-21.
6. 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 (London, England).* 2001;15(11):1389-98.
7. Gelenske T, Bandeira EFA, de Alencar Ximenes RA, Lacerda de Melo HR, Militao de Albuquerque MD, de 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. Brazil: Mary Ann Liebert, Inc.; 2010 [updated Feb 17 23 th april, 2010]; 2010/02/18:[Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20158442.
8. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS (London, England).* 1999;13(18):2493-505.

9. Huang JS, Becerra K, Fernandez S, Lee D, Mathews WC. The impact of HIV-associated lipodystrophy on healthcare utilization and costs. *AIDS Res Ther.* 2008;5:14.
10. Associação Médica Brasileira aSdE, o Conselho Federal de Medicina e a Federação Nacional dos Médicos Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). São Paulo -SP2010 [cited 2011]; Available from: http://www.amb.org.br/teste/cbhpm/cbhpm_2010.pdf.
11. Martinez E, Bianchi L, Garcia-Viejo MA, Bru C, Gatell JM. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1-infected people. *Lancet.* 2000;356(9239):1412-3.
12. BRASIL. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV - 2008. 2008 [cited 2011]; Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consensoAdulto005c_2008montado.pdf.
13. MMWR MaMWR-. Surveillance for AIDS-Defining Opportunistic Illnesses, 1992-1997 1999; Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056917.htm>.
14. Radominski RB, Vezozzo DP, Cerri GG, Halpern A. O uso da ultra-sonografia na avaliação da distribuição de gordura abdominal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2000;44:5-12.
15. Dalgaard P. *Introductory Statistics with R*. J. Chambers WE, W. Hadle, S. Sheather and L. Tierney, editor. New York: Springer; 2002.
16. Team RDC. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. 2.11.1 ed. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011.
17. UNAIDS/WHO. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS WHO. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. 2010.
18. MS. Boletim Epidemiológico Aids.Dst (Versão Preliminar). Brasília2010 [02-february-2011]; Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/publicacao/2010/boletim2010_preliminar_pdf_34434.pdf.
19. MS. DST.AIDS Hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [04-February-2011]; Available from: <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>.
20. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(3):392-9.

21. Monnerat BZ, Cerutti Junior C, Canicali SC, Motta TR. Clinical and biochemical evaluation of HIV-related lipodystrophy in an ambulatory population from the Hospital Universitario Cassiano Antonio de Moraes, Vitoria, ES, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(4):364-8.
22. Kotler DP, Thea DM, Heo M, Allison DB, Engelson ES, Wang J, et al. Relative influences of sex, race, environment, and HIV infection on body composition in adults. *The American journal of clinical nutrition.* 1999;69(3):432-9.
23. Tien PC, Benson C, Zolopa AR, Sidney S, Osmond D, Grunfeld C. The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM): methods, design, and sample characteristics. *American journal of epidemiology.* 2006;163(9):860-9.
24. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet.* 2003;361(9359):726-35.
25. Martinez E, Milinkovic A, Bianchi L, Gatell JM. Considerations about the value of sonography for the measurement of regional body fat. *AIDS (London, England).* 2006;20(3):465-6.
26. Padilla S, Gallego JA, Masia M, Ardoy F, Hernandez I, Gutierrez F. Ultrasonography and anthropometry for measuring regional body fat in HIV-infected patients. *Current HIV research.* 2007;5(5):459-66.
27. Guimaraes MM, de Oliveira AR, Jr., Penido MG, Queiroz LC, Goulart EM, Greco DB, et al. Ultrasonographic measurement of intra-abdominal fat thickness in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral drugs and its correlation to lipid and glycemic profiles. *Annals of nutrition & metabolism.* 2007;51(1):35-41.
28. Asensi V, Martin-Roces E, Carton J, Collazos J, Maradona J, Alonso A, et al. Perirenal Fat Diameter Measured by Echography Could Be an Early Predictor of Lipodystrophy in HIV Type 1-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;39(2):240-7.
29. Gulizia R, Vercelli A, Gervasoni C, Ortu M, Calliada F, Troia G, et al. Controversy concerning role of ultrasonographic lipoatrophy assessments in HIV patients. *AIDS (London, England).* 2006;20(5):789-90.
30. Carey D, Wand H, Martin A, Rothwell S, Emery S, Cooper DA, et al. Evaluation of ultrasound for assessing facial lipoatrophy in a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS (London, England).* 2005;19(12):1325-7.

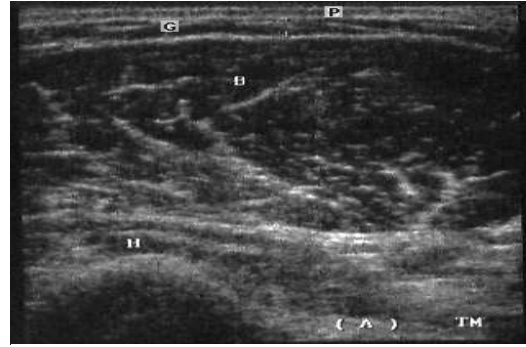
31. Asensi V, Martin-Roces E, Collazos J, Carton JA, Maradona JA, Alonso A, et al. Association between physical and echographic fat thickness assessments and a lipodystrophy grading scale in lipodystrophic HIV patients: practical implications. *AIDS research and human retroviruses*. 2006;22(9):830-6.
32. Nunn AS, da Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S. AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28(4):1103-13.

Figura 1: Mensuração da espessura adiposa subcutânea da face. Plano de corte transversal (10MHz) da parte mais proeminente do osso zigomático, da camada interna da pele até fascia externa da musculatura da face.



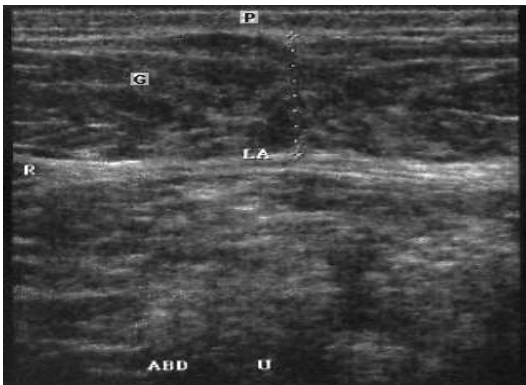
P, Pele; G, Tecido adiposo subcutâneo; MF, Músculo facial; Z, Osso zigomático; M, Maxila.

Figura 2: Mensuração da espessura adiposa subcutânea do braço. Plano de corte transversal (10MHz) do terço médio do braço direito, da camada interna da pele até fascia externa do bíceps.



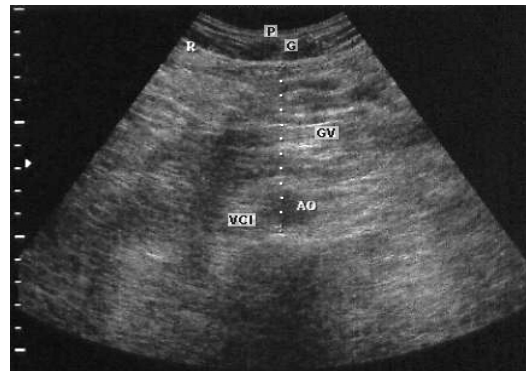
P, Pele; G, Tecido adiposo subcutâneo; B, Músculo Bíceps; H, Úmero; TM, Terço médio do braço direito; (A), Braço.

Figura 3: Mensuração da espessura adiposa subcutânea do abdômen. Plano de corte transversal (10MHz), da camada interna da pele até superfície externa da musculatura reto abdominal.



P, Pele; G, Tecido adiposo subcutâneo; LA, Linha Alba; R, Músculo reto abdominal; ABD, Abdômen; U, acima do umbigo

Figura 4: Mensuração da espessura do tecido adiposo visceral. Plano de corte transversal (3,5MHz), da superfície interna (posterior) do músculo reto abdominal até a parede posterior da artéria aorta abdominal.



P, Pele; G, Tecido adiposo subcutâneo; R, Músculo reto abdominal; GV, Gordura visceral; AO, Aorta; VCI, Veia cava inferior.

Tabela 1 - Modelos lineares dos compartimentos corporais de gordura.

CCG §§	Face		Braço		Abdômen		Visceral	
	Univ. ††	Multivar. ‡‡	Univ.	Multivar.	Univ.	Multivar.	Univ.	Multivar.
IMC*	(0,16± 0,02) ^δ	(0,2 ± 0,03) ^δ	(0,22± 0,02) ^δ	(0,2 ± 0,02) ^δ	(1,2± 0,1) ^δ	(1,2 ± 0,1) ^δ	(1,9± 0,23) ^δ	(2,4 ± 0,2) ^δ
TEMPARV (< 1 ano)†	(0,8± 0,2) ^δ	(0,7 ± 0,2) ^δ	(0,42± 0,2) [¥]	(0,4 ± 0,16) ^δ	(4,6± 1,3) ^α	(4,4 ± 1,1) ^δ	(-8,5± 1,9) ^δ	(-11,2 ± 1,5) ^δ
Sexo (F)‡	(0,4± 0,2) ^α	(0,7 ± 0,2) ^δ	(1,7± 0,2) ^δ	(1,9 ± 0,18) ^δ	(6,4± 1,4) ^δ	(7,7 ± 1,2) ^δ	(-7,2± 2,2) ^α	(17,4 ± 9,8) [¥]
IMC: SEXO§	-	-	-	-	-	-	-	(-1,1 ± 0,4) ^δ
R ² //	-	0,25	-	0,56	-	0,41	-	0,5
Graus de liberdade	-	184	-	184	-	184	-	183
Teste Normalidade#	-	0,051	-	0,1	-	0,1	-	0,3
T. Homog. Var.**	-	0,06	-	0,2	-	0,1	-	0,7

*, Índice de Massa Corporal (variável contínua); †; Tempo de uso de antirretrovirais; com categoria de exposição menor que 1 ano; ‡, categoria de exposição sexo feminino; §, Termo de interação entre o IMC e o Sexo; //; Qualidade de ajuste do Modelo Linear; #, Valor de p do Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov; **, Valor de p do Teste de homogeneidade de variâncias de Bartlett; ††, Estimativa univariada do modelo; ‡, Estimativa multivariada do modelo± erro padrão; §§, Compartimentos corporais de Gordura; δ, <0,01; α, <0,05; ¥, <0,10.

Gráfico 1 - Retas do modelo de regressão dos compartimentos corporais de gordura da face de homens e mulheres, medidos pela sonografia.

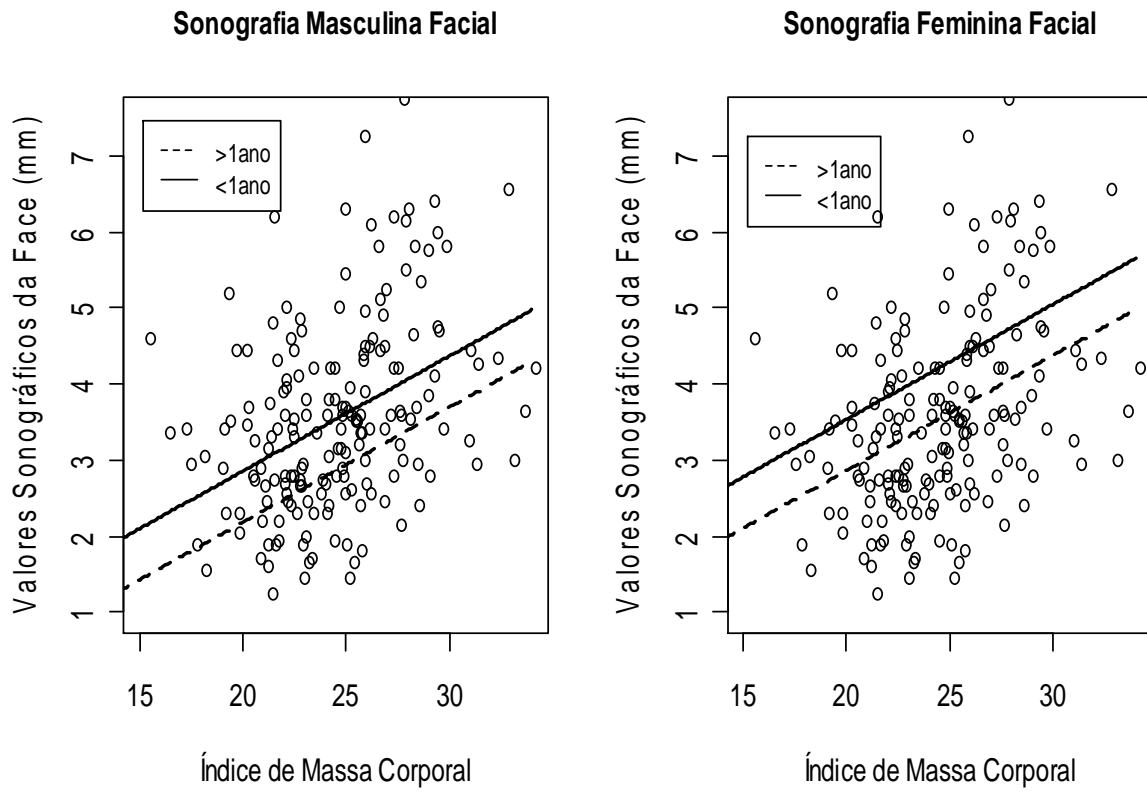


Gráfico 2 - Retas do modelo de regressão dos compartimentos corporais de gordura do braço de homens e mulheres, medidos pela sonografia.

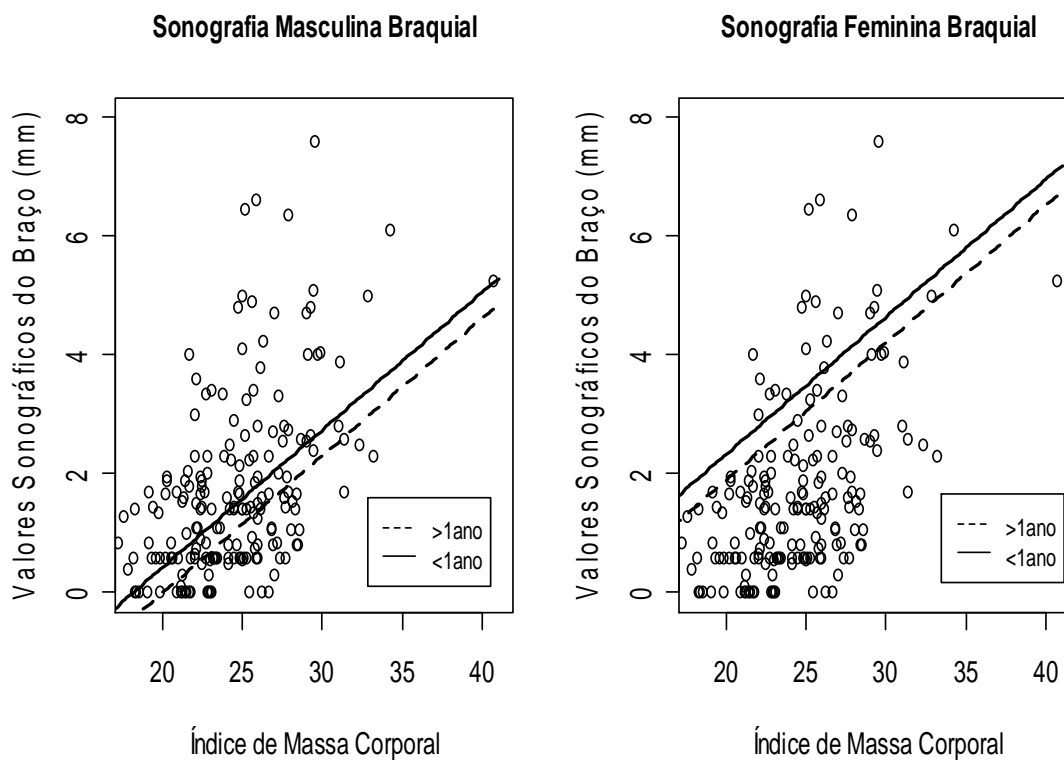


Gráfico 3 - Retas do modelo de regressão dos compartimentos corporais de gordura subcutânea abdominal de homens e mulheres medidos pela sonografia.

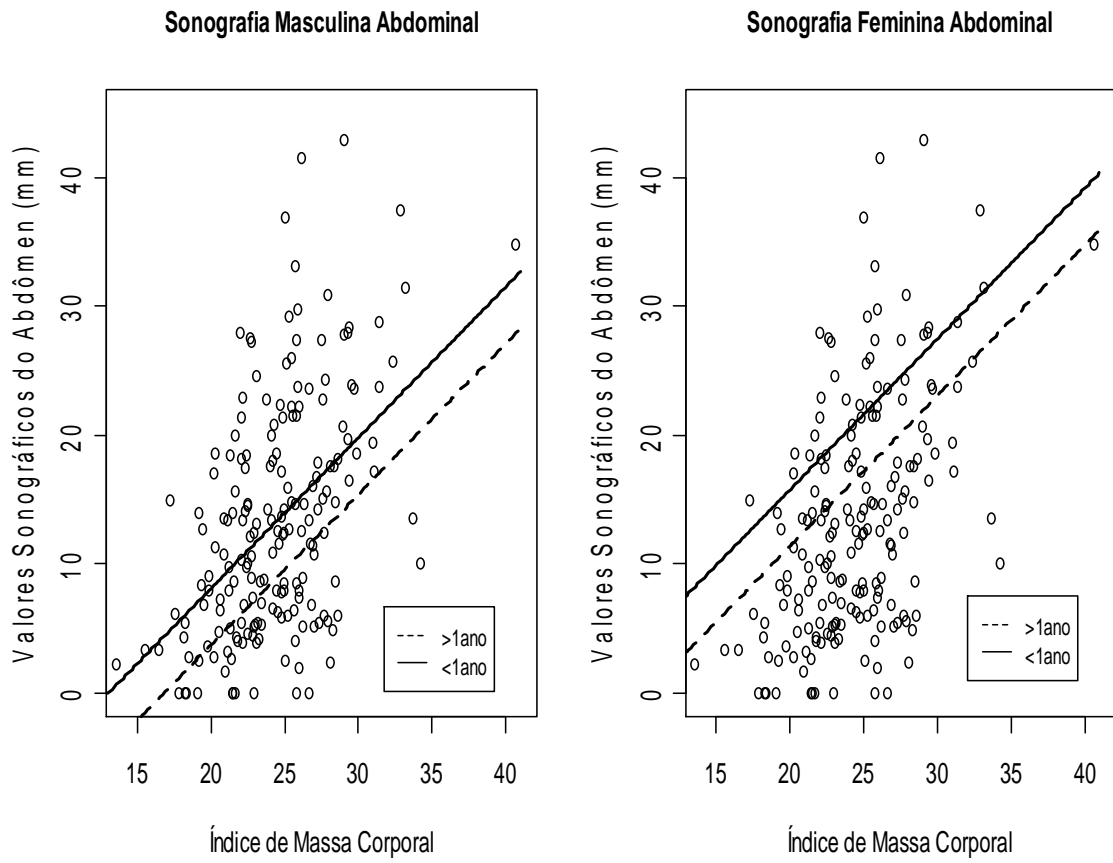
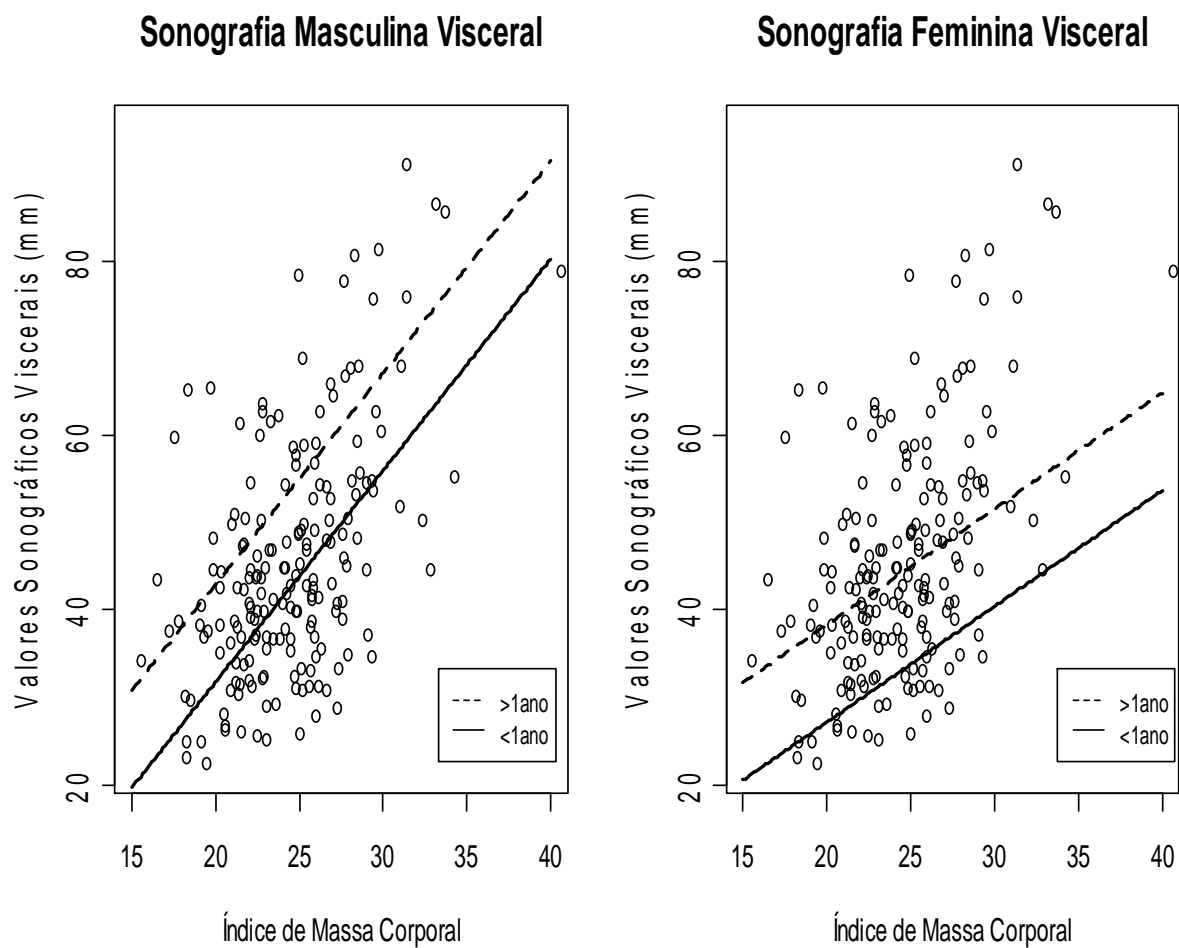


Gráfico 4 - Retas do modelo de regressão dos compartimentos corporais de gordura visceral de homens e mulheres, medidos pela sonografia.



6.3) Artigo 3: Estudo longitudinal da dinâmica dos compartimentos corporais de gordura de portadores do HIV em tratamento antirretroviral.

Autores: Dario José Hart Pontes Signorini; Ana Maria Schmidt de Oliveira Netto; Sergio Gabbay; Michelle Carreira Miranda Monteiro; Dario Hart Signorini; Marion de Fátima Castro de Andrade; Raquel de Vasconcellos C. de Oliveira; Francisco I. Bastos; Cláudia Torres Codeço.

Palavras-chave:

Síndrome de Lipodistrofia Associada ao HIV. Ultrassonografia, Estudos Longitudinais, Terapia Anti-Retroviral de Alta Atividade e Modelos Lineares

Resumo

Este estudo procurou avaliar a dinâmica da gordura nos compartimentos corporais de gordura (CCG) periféricos (face, braço e abdômen subcutâneo) e visceral, através de 4 medições ultrassonográficas de gordura, ao longo de 18 meses. Foram avaliados de 90 portadores do HIV com idade mediana na primeira visita de 36 anos, sendo 71 deles do sexo masculino. Cada paciente recebeu antirretrovirais (HAART) composto da associação Zidovudina/lamivudina com atazanavir (ATV) ou lopinavir (LOP), potencializados pelo ritonavir. Na regressão linear mista dos CCG verificamos que as mulheres tinham mais gordura nos CCG periféricos e menos gordura visceral do que os homens. As variações nos valores do IMC fizeram variar diretamente a quantidade de gordura em todos os CCG. Os aumentos de idade estiveram associados aos ganhos de gordura visceral e facial. O uso do LOP se mostrou associado a uma aceleração maior de perda de gordura facial, quando comparado com o ATV. Observou-se maior gordura subcutânea abdominal naqueles com comorbidade. O tempo de tratamento pré-estudo ultrassonográfico associou-se ao aumento adiposidade visceral, mas não com variação nos outros CCGs, enquanto o tempo de observação (tempo entre o 1º e 4º exame ultrassonográfico) se associou à perda de gordura facial e abdominal. Conclui-se que os estudos da gordura face e subcutâneo abdominal fornecem subsídios para a avaliação da lipoatrofia, enquanto a condição nutricional é mais bem acompanhada através da adiposidade subcutânea abdominal e visceral.

Introdução

As complicações metabólicas e morfológicas da terapia de supressão do HIV compreendem a distribuição anormal de gordura (lipodistrofia), dislipidemia, resistência insulínica e síndrome metabólica(1). Estas complicações aumentam o risco de doenças cardiovasculares e favorecem o aparecimento da diabetes melito (2) e podem efetivamente aumentar as taxas de morbimortalidade na população infectada pelo HIV (3-5). Este novo contexto de riscos à saúde a que está submetida a população de pacientes vivendo com HIV/AIDS, cuja prevalência em nosso meio aumenta progressivamente, em função do aumento expressivo da sobrevivência(6), ganhou relevância à medida que as doenças cardiovasculares figuram hoje entre as suas principais causas de mortalidade (4).

A lipodistrofia relacionada ao HIV (LD-HIV) compreende 3 padrões de distribuição anormal de gordura. Em um deles há perda de gordura subcutânea na face, membros,

abdômen e nádegas, preservando de perdas o tecido muscular (lipoatrofia). Em outro, ocorre aumento da gordura visceral, dorsocervical e seios (lipohipertrofia). Observa-se ainda, em alguns pacientes, uma combinação dos padrões de lipoatrofia e lipohipertrofia(7).

Os tratamentos disponibilizados pelo Ministério da Saúde do Brasil aos portadores do HIV incluem a associação de 2 inibidores da transcriptase reversa (INTR), zidovudina/lamivudina (AZT/3TC). Esta combinação é preferencialmente indicada para compor o esquema inicial de tratamento antirretroviral. Contudo, entre seus efeitos adversos está o comprometimento da função do DNA mitocondrial (2), favorecendo ao acúmulo de lipídeos e a lipotoxicidade que conduzem ao aparecimento da LD-HIV (2, 8).

De forma similar, outros antirretrovirais que compõem o coquetel de medicações empregado no tratamento dos portadores do HIV favorecem o surgimento das manifestações da LD-HIV. Por exemplo, os inibidores da transcriptase não nucleosídeos (INNTR), efavirenz, cuja ação anti-adipogênica em culturas de células adiposas mostra associada com a lipoatrofia observada clinicamente (2, 9). A introdução dos inibidores da protease (IP) viral no arsenal terapêutico do tratamento da doença HIV/AIDS coincide com o aparecimento da LD-HIV(10), Estes medicamentos agem sobre os adipócitos, impedindo a captura de glicose induzida pela insulina, resultando em limitação da capacidade destas células em armazenar lipídeos e lipotoxicidade (2).

A prevalência mensurada da LD-HIV varia entre 8% a 84% (11, 12). Esta variabilidade é explicada por suas diferentes definições, métodos diagnósticos (questionário versus métodos de imagem), esquemas terapêuticos que incluem os antirretrovirais e a população de estudo (12, 13). Entre as variáveis relacionadas ao aparecimento da LD-HIV estão o sexo, idade, peso corporal, duração da terapia antirretroviral e gradiente de resposta viral (12-14).

A sustentabilidade do programa nacional de distribuição de medicação para tratamento do HIV enfrenta desafios econômicos devido ao aumento dos seus custos com a aquisição de novos medicamentos para um número crescente de pacientes em tratamento, não em função de um aumento expressivo de casos novos, pois a epidemia se mantém estável, mas devido ao aumento muito expressivo da sobrevivência, e, portanto, a permanência dos pacientes em tratamento por décadas (15). O surgimento da LD-HIV acabou por ser tornar uma fonte adicional de estigma da doença HIV/AIDS na era do

tratamento antirretroviral de alta potência (HAART) que resultou em diminuição da qualidade de vida do portador do HIV/AIDS no âmbito das relações sociais; embora tenha melhorado a sua qualidade de vida nas dimensões física e psicológica (16).

Ademais, as lesões LD-HIV interfeririam na terapêutica do HIV/AIDS, reduzindo a adesão à HAART, resultando em níveis séricos sub-ótimos destas medicações, na emergência de resistência viral e, por conseqüência, na substituição destas medicações de 1ª linha de custo mais baixo, por outros antirretrovirais de custo elevado, como, por exemplo, o tenofovir (análogo nucleotídeo) que permite a recomposição do DNA mitocondrial e melhora a lipoatrofia; o raltegravir (inibidor da integrase) e atazanavir (nova geração de IP) que apresentam menor indução de anormalidades metabólicas e de redistribuição anormal de gordura se comparados aos IP da 1ª geração (8, 17-20).

O diagnóstico precoce da redução de gordura subcutânea poderia tornar seletiva a troca de antirretrovirais naqueles pacientes em início de tratamento, o que contribuiria para um aumento menos pronunciado dos custos financeiros do programa de distribuição de medicamentos.

A ultrassonografia é um método diagnóstico para LD-HIV adequado (21-24), de boa aceitabilidade, inofensivo, não-invasivo, e de baixo custo (22, 25, 26). É uma opção intermediária entre os métodos clínicos, de natureza subjetiva, e os de alta tecnologia, tais como, tomografia computadorizada (TC), absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) e ressonância magnética (MRI) (27-29) que são onerosos, exigem infra-estrutura hospitalar e capacitação técnica de mão de obra, e expõem os pacientes a altas doses de radiação.

Há na literatura escassos estudos longitudinais sobre os efeitos lipotóxicos dos antirretrovirais nos depósitos de gordura dos compartimentos corporais; por este motivo este estudo tem a intenção de avaliar longitudinalmente a dinâmica da gordura nos compartimentos corporais de pacientes infectados pelo HIV e averiguar entre estes compartimentos corporais aqueles que estão mais altamente associados com a *lipoatrofia e lipohipertrofia*.

População

A amostra do estudo foi constituída de pacientes portadores do HIV em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, cuja condição clínica ou laboratorial indicasse o uso da terapia antirretroviral (30) ou que já estivesse em tratamento por um período de 6 meses, e em acompanhamento

ambulatorial entre o período de agosto de 2008 a dezembro de 2009. Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram submetidos à avaliação sócio-demográfica, clínica, laboratorial e ultrassonográfica.

Os pacientes recrutados, pertencentes a qualquer uma das categorias de exposição ao HIV, deveriam ter idade ≥ 18 anos, índice de massa corporal (IMC) $\geq 18,5$ kg/m², sendo assintomáticos ou sob controle clínico – terapêutico por, no mínimo por 2 meses, das infecções definidoras da aids (31).

Os critérios de exclusão do paciente no estudo foram: ocorrência de gravidez, IMC persistentemente $\leq 18,5$ kg/m², a supressão ou substituição do IP em uso vigente por antirretroviral de outra classe que resultasse na ausência de IP no esquema de tratamento, e o abandono do tratamento.

Os pacientes selecionados compuseram o seu esquema antirretroviral, composto de zidovudina e lamivudina, associadas a um dos inibidores de proteases (IP) a ser escolhido entre o atazanavir (ATV) e o lopinavir (LOP), potencializado pelo ritonavir e estavam de acordo com o consenso nacional de Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV –2008 (30).

As medidas de gordura dos compartimentos de gordura corporais do tecido subcutâneo e visceral foram realizadas através das técnicas ultrassonográficas (7), por 4 vezes durante um período de 18 meses de estudo perfazendo 4 leituras. A primeira leitura ultrassonográfica foi realizada quando o paciente participante se apresentasse assintomático e apto a realizar as suas atividades normais, pois nesta condição clínica a probabilidade da sua composição corporal (massa gorda, massa magra e massa de células corporais), estar normal ou algo muito próximo da normalidade é considerável. Em vista disso, as mensurações ultrassonográficas de gordura dos compartimentos corporais de interesse estariam verificando a dinâmica da gordura após a recuperação da síndrome de emaciação provocada pela aids. O intervalo de tempo entre as leituras foi em média semestral, a 1^o leitura foi feita ao incluir os pacientes no estudo, as leituras subsequentes foram feitas no 6^o mês, 12^o mês e 18^o mês de acompanhamento dos participantes. Todavia, estes intervalos de tempo das medições ultrassonográficas foram flexibilizados de modo a atender aos atrasos ou antecipações de consulta inerentes a qualquer tratamento clínico, tais como surgimento de infecções definidoras da aids ou problemas de comparecimento às consultas previamente agendadas em função de

problemas pessoais ou familiares. Nesta última condição, reintegrou-se o paciente à rotina de acompanhamento, caso houvesse concordância dele em seguir na pesquisa e tempo hábil (até o fim do prazo para término do estudo), garantindo a realização dos 4 exames ultrassonográficos e de laboratório programados para cada um dos participantes. Já entre aqueles acometidos por alguma enfermidade grave, o reingresso no estudo foi condicionado à sua recuperação clínica e ao prazo de término da coleta de dados da pesquisa.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de comparação de médias, enquanto as variáveis categóricas foram estudadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson. As variáveis estudadas foram apresentadas com as suas médias (\pm erro padrão), à exceção da variável contínua tempo de início de estudo de tratamento que foi descrita pela sua mediana acompanhada de seus 1º e 3º quartis (IQR=25-75).

As variações percentuais médias de gordura dos CCG de interesse entre as avaliações ultrassonográficas iniciais e finais do estudo foram comparadas pelo Teste t de Student. Ademais, estudou-se a taxa de variação de gordura de cada participante da pesquisa, por regressão linear de cada um dos compartimentos corporais em estudo.

As variáveis dependentes que não tinham distribuição normal foram transformadas pela função logarítmica para virem a atender ao pressuposto do modelo de regressão estatística; todavia na descrição dos resultados, todos os coeficientes foram descritos na unidade original, mensurada em milímetro.

Para investigar o efeito de covariáveis na taxa de perda ou ganho de CCG foi ajustado um modelo de regressão linear misto (Anexo 6) aos dados de cada CCG do estudo, através das 4 medidas ultrassonográficas seqüenciais, tomadas em cada indivíduo a cada intervalo de tempo (balanceadas), dos respectivos compartimentos de interesse descritos a seguir: Face, braço direito, abdômen subcutâneo e visceral.

Os modelos lineares mistos formam uma extensão dos modelos lineares generalizados que permitem que o preditor linear contenha efeitos aleatórios em adição aos efeitos fixos. Esses modelos são utilizados na análise de dados longitudinais (medidas repetidas), pois os efeitos aleatórios acomodam a correlação serial esperada ao longo do tempo (observações intra-indivíduo). Maiores detalhes sobre o método são encontrados no ANEXO 6.

As variáveis preditoras estudadas foram “sexo” (Masculino/Feminino), “idade” (anos), “IMC” (kg/m^2), “escolaridade” (≤ 8 anos e > 8 anos), “consumo de álcool” –definido como o consumo de bebida alcoólica por pelo menos 1 vez na semana- (sim ou não), “tabagismo” –definido como consumo de pelo menos 1 cigarro de tabaco ao dia- (sim ou não), “tipo de IP em uso” (atazanavir ou lopinavir), “presença de comorbidades” (sim ou não), “contagem inicial de linfócitos CD4+ células/ mm^3 ” (CD4+) (contínua), “carga viral” (\log/ml) inicial, Tempo de tratamento antirretroviral pré-estudo ultrassonográfico (TARVPRÉ) e Tempo de tratamento antirretroviral realizado durante os exames ultrassonográficos (TARVPÓS).

O período de TARVPRÉ se iniciou quando os pacientes selecionados iniciaram a HAART e terminou quando estes mesmos pacientes iniciaram o monitoramento ultrassonográfico. O TARVPÓS inicia na data de realização do 1º exame ultrassonográfico e termina na data da realização do 4º e último exame ultrassonográfico.

A escolha das variáveis que compuseram os modelos foi baseada no método passo-a-passo (‘Stepwise’), no sentido à frente (‘forward’), ou seja, foi baseado no princípio de que as variáveis preditoras devem ser adicionadas ao modelo uma de cada vez até que não haja mais variáveis preditoras que contribuam para um modelo parcimonioso. A estimação dos coeficientes do modelo foi feita por máxima verossimilhança restrita.

Admite-se para todos os testes estatísticos utilizados neste estudo, um nível de significância $\leq 0,05$ e utilizou-se o R, versão 2.11.1, sendo utilizado as funções da biblioteca nlme, para o ajuste dos modelos mistos.

Resultados

Foram recrutados para participar do estudo 117 pacientes elegíveis. Destes, 27 pacientes deixaram de ser acompanhados clinicamente, cujas causas, características sócio-demográficas e escolhas de tratamento antirretroviral desta fração dos participantes do estudo estão descritas na Tabela 1.

Com isso, 90 pacientes elegíveis compuseram a amostra de estudo (Tabela 2). Estes tinham idade média de 37,4 (± 1) anos (mediana de 36 anos) na 1ª visita, 71 ($\approx 79\%$) dos quais eram do sexo masculino. A maior parte dos pacientes estudados (74, 82,2%) tinham mais de 8 anos de escolaridade. Não foi observada diferença estatisticamente entre as idades (teste $t=1,58$; $p=,12$) e o sexo (teste qui-quadrado= $1,05$; $p=,30$) dos pacientes elegíveis que participaram e não participaram deste estudo. No entanto,

verificou-se uma proporção significativamente maior de indivíduos com baixa escolaridade no grupo daqueles que deixaram de participar deste estudo (teste qui-quadrado=4,46; p=,03).

O IMC dos participantes do estudo aumentou, ainda que sem significância estatística, de 25,5 kg/h² para 26,2 Kg/h², entre o 1º e o 2º exame de ultrassom (teste t de médias=-1,2; p=0,23), e se manteve em torno de 26,5 Kg/h² nas duas últimas avaliações ultrassonográficas.

Os pacientes com escolaridade mais elevada (n=70; 77,5%) tinham o nadir da contagem média de CD4+ (389(±24)) significativamente maior do que aqueles com baixa escolaridade (302(±18)) (teste t=-2,86; p=0,01), contudo não foram observadas diferenças estatisticamente significantes do peso corporal entre aqueles com alta (75(±1,6)) e baixa escolaridade (71(±3,2)) (teste t=-1,1; p=0,28).

Cinquenta e um (56,7%) e 39 (43,3%) pacientes tiveram seu esquema antirretroviral composto, respectivamente, de LOP e ATV. À exceção da escolaridade, onde aqueles com maior número de anos de estudo optaram pelo tratamento com LOP, os demais aspectos sócio-demográficos, sonográficos e laboratoriais da amostra de estudo não se mostraram estatisticamente diferentes (Tabela 3).

O TARVPRÉ mediano foi de 38 [IQR=4-113] dias. Após o primeiro exame, os seguintes foram realizados num tempo mediano de 191 [IQR=175-210], 370 [IQR=343-406] e 540 [IQR=475-569] dias. Entre os grupos de pacientes em uso de ATV e LOP, não se verificaram diferenças de médias significativas no tempo entre visitas (Tabela 4). Houve 3 casos de co-morbidades nos primeiros 6 meses de tratamento. Entre os casos com doenças definidoras da aids, houve 1 caso de linfoma não Hodgkin e 1 caso de neurotoxoplasmose, e exemplificando as doenças relacionadas à imunodeficiência, mas não definidora da AIDS, houve 1 caso de Herpes Zoster. Entre o 6 e o 12º mês de acompanhamento houve mais 3 casos de tuberculose. Contudo, a partir do 13º mês de acompanhamento não ocorreram outros casos de co-morbidade.

Ao longo dos meses de tratamento dos casos com tuberculose, os inibidores de protease em uso foram substituídos pelo saquinavir devido à interação medicamentosa do ATV e LOP com os tuberculostáticos. Ao término do tratamento com os antituberculosos, os inibidores de protease iniciais foram reintroduzidos no esquema antirretroviral, em todos os 3 casos de tuberculose.

Analisando e comparando as diferenças percentuais entre a primeira e última medida de cada compartimento corporal, não se observou diferença estatística entre as variações percentuais ocorridas entre homens e mulheres em nenhum dos CCG estudados.

No compartimento facial, o percentual de perda de gordura em ambos os sexos foi de, respectivamente, de -18,3% ($\pm 2,6$) nos homens e -17,6% ($\pm 5,2$) nas mulheres (teste t=0,12; valor de p=0,91). Já a variação percentual de gordura braquial foi positiva para os homens, que variou em 32% ($\pm 14,4$) e, também para as mulheres que variou em 3,93% ($\pm 8,6$) (teste de Wilcoxon=738; valor de p=0,24).

As mulheres e os homens apresentaram uma variação entre a 1º e 4º aferição ultrassonográfica, respectivamente, em -1,6% ($\pm 5,5$) e 6,1% ($\pm 4,5$) da gordura abdominal subcutânea (teste t=1,1; Valor de p=0,28). Enquanto o percentual de gordura visceral experimentou um incremento de 9,7% ($\pm 3,1$) nos homens e 2,2% ($\pm 6,6$) nas mulheres (teste t=1,04; valor de p=0,31).

A dinâmica da gordura nos CCG estudados, através das suas taxas de variação individuais, evidenciou perda de gordura no compartimento facial na maioria dos pacientes da amostra (Gráfico 1a). Ao contrário do que foi observado no compartimento visceral, onde se observou taxas de variação de individuais de gordura positivas em torno de 50% dos casos estudados (Gráficos 1b).

Já o braço e o abdômen apresentaram, em comparação com as medidas faciais, uma maior proporção de casos em que foi observado aumento de gordura (Gráficos 1c e 1d). Comparando-se os compartimentos braquial e abdominal subcutâneo entre si, observou-se no último, uma maior proporção de casos com redução de gordura.

Em todos os exames ultrassonográficos dos compartimentos corporais periféricos, a mediana de gordura mensurada nas mulheres foi sempre maior que a nos homens. No compartimento facial de ambos os sexos, observou-se uma redução da mediana de gordura em todas as avaliações ultrassonográficas (Gráfico 2a).

A mediana de gordura braquial não evidenciou, ao longo dos 4 exames ultrassonográficos realizados, qualquer tendência definida com relação aos valores de gordura mensurados, independente do tipo de IP empregado (Gráfico 3b). Já o compartimento subcutâneo abdominal apresentou, em torno do 6º mês do estudo ultrassonográfico, um aumento mediano de gordura. Contudo, observou-se redução desta a partir do 12º mês até o final do estudo. Esta dinâmica da gordura abdominal

subcutânea ficou mais evidente entre os homens e entre aqueles com escolaridade ≤ 8 anos de estudo (Gráficos 2b e 4).

Os casos onde havia comorbidade apresentaram medianas menores de gordura abdominal subcutânea quando comparadas com os casos sem comorbidades, no exame ultrassonográfico inicial. No 2º e 3º exames notou-se um aumento maior da mediana maior de gordura abdominal no grupo com comorbidades, quando comparada ao grupo sem comorbidades, enquanto no 4º exame ambos os grupos apresentaram uma redução da gordura dos compartimentos abdominais subcutâneos (Gráfico 5).

De modo oposto, à dinâmica de gordura observada nos compartimentos periféricos, o compartimento visceral evoluiu com acúmulo de gordura no decorrer do acompanhamento ultrassonográfico, este aumento foi observado em ambos os sexos, sendo mais proeminente entre os homens que estavam em uso de LOP (Gráficos 2d e 4d).

O modelo longitudinal ajustado aos dados da face indica um maior índice de gordura em mulheres do que em homens, e em pessoas de maior idade e com maiores valores de IMC na data do primeiro exame sonográfico. O tipo de tratamento empregado teve efeito significativo na perda de gordura nesse compartimento, sendo a perda significativamente maior naqueles recebendo LOP. Após controlar por essas variáveis, ainda se detecta uma tendência significativa de perda de gordura na face ao longo do estudo, com uma média de $-0,02\text{mm}$ a cada dois meses. O tempo de tratamento pré-estudo ultrassonográfico não se mostrou significativamente associado aos valores de CCG na face (Tabela 6).

Utilizando as estimativas ajustadas para modelo de regressão do compartimento de gordura facial teríamos, por exemplo, para um homem de idade e IMC médios de 38 anos e 26 Kg/h^2 , respectivamente, em tratamento com LOP há 18 meses apresenta um acréscimo médio de aproximadamente $0,3 \text{ mm}$ na gordura facial.

Assim como na face, o modelo longitudinal ajustado aos dados do braço indicou um maior teor médio de gordura nas mulheres do que nos homens e naqueles com maior IMC na data do primeiro exame. Diferentemente da face, a idade não foi significativa nem o tipo de tratamento empregado. Durante o estudo, houve uma tendência de perda de gordura nesse compartimento, porém esta não foi estatisticamente significativa de acordo com o modelo multivariado.

O sexo feminino e o maior valor de IMC também se mostraram significativamente associados a uma maior quantidade de gordura no compartimento abdominal subcutâneo. Assim como no braço, a idade e o tipo de tratamento não foram significativos e houve uma tendência de perda no decorrer do estudo (significativa). Em contraste com a face e o braço, a presença de comorbidades se mostrou significativamente associada, com maior gordura naqueles com comorbidade.

Logo, comparando dois homens com idades, índices de massa corporal e tempos de observação médios calculados a partir da amostra de estudo, mas que se diferenciavam entre si pela presença ou não de uma doença definidora da aids; observamos, com base nas estimativas do modelo de regressão, um ganho de gordura abdominal subcutânea de +2,3mm a favor daquele com alguma doença relacionada à infecção HIV, quando comparado com o paciente que não apresentou qualquer doença definidora de aids (Tabela 6).

A quantidade de gordura no compartimento visceral, de acordo com o modelo longitudinal, está fortemente associada ao sexo feminino, ao maior IMC e à maior idade. O tipo de tratamento empregado não se mostrou associado, mas sim a duração do uso de antirretroviral pelo paciente antes do primeiro estudo sonográfico. Quanto maior esse tempo, maior a quantidade de gordura visceral. Diferentemente dos outros compartimentos, não houve uma tendência significativa de perda ou ganho nesse compartimento durante o estudo, após controlar pelas outras variáveis (Tabela 6).

Assim sendo, calculamos as diferenças de gordura visceral entre indivíduos de ambos os sexos por meio dos coeficientes do modelo de regressão, que correspondem a 8,6 mm de gordura visceral a favor de um paciente hipotético do sexo masculino, quando comparado a uma mulher, de mesma idade (38 anos), mesmo IMC (26Kg/h²), no 66º dia de HAART (período de pré-estudo ultrassonográfico), parâmetros estes que correspondem aos valores médios destas variáveis na amostra de estudo.

O estudo gráfico dos resíduos dos efeitos fixos de cada uma das regressões dos compartimentos corporais de gordura estudados revelou um bom ajuste em todos os modelos longitudinais (Anexo5).

Os padrões gráficos de dispersão dos valores dos interceptos aleatórios das medidas faciais, abdominais e viscerais entre aqueles em uso de ATV e LOP estão expostos nos gráficos 7a, 7b, 7c e 7d. O estudo dos resíduos dos interceptos aleatórios (feito

individual) de todos os modelos dos compartimentos corporais denota um bom ajuste do modelo (Anexo 7).

Discussão

Os pacientes desse estudo receberam como tratamento antirretroviral inicial a combinação de 2 INTR mais comumente prescrita nas unidades de assistência médica brasileiras. A adição de um IP, ATV ou LOP, reforçado com ritonavir completou o esquema terapêutico da HAART. Não foram observadas diferenças estatísticas em relação às variáveis sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais entre grupos que se estabeleceram em função da escolha dos IP, à exceção da escolaridade, que foi maior no grupo do LOP. Do mesmo modo, os pacientes que deixaram de participar da pesquisa não apresentaram diferenças significativas em relação aos participantes, exceto uma escolaridade mais baixa.

Entre as possíveis razões para esta diferença de escolaridade entre os grupos de IP, conjecturamos que aqueles com maior escolaridade optaram pelo LOP por perceberem a vantagem de não precisar acondicionar o ritonavir isoladamente em refrigeração (mantê-lo refrigerado é uma recomendação do fabricante), caso tivessem feito a opção de se tratar com ATV. É possível supor também que aqueles pacientes estariam em maior proporção empregados e, por um intervalo de tempo mais longo, fora dos seus domicílios do que estes pacientes recebendo ATV, assim como poderíamos supor que estivessem mais preocupados em manter o sigilo de sua condição HIV entre aqueles com quem coabitam e trabalham.

Em nosso estudo houve um aumento do IMC nos primeiros 6 meses de tratamento antirretroviral, que se manteve nos meses subseqüentes até o final do acompanhamento ultrassonográfico. Esta evolução do IMC era esperada devido ao ganho de peso ser um desfecho esperado de uma HAART eficaz.

O IMC foi também um indicador clínico importante neste trabalho, porque nos 3 casos de tuberculose diagnosticados durante o acompanhamento clínico, a manutenção do peso do paciente nos meses iniciais da HAART foi o primeiro sinal de alerta de ineficácia desta terapia e deu início a investigação diagnóstica.

Relatos médicos descrevem que há, nos primeiros 4 meses de tratamento antirretroviral um aumento de gordura nos membros, abdômen subcutâneo e compartimento visceral (29, 32), mas em seguida pode vir a ocorrer uma lipoatrofia progressiva nos

compartimentos periféricos e ganho de gordura visceral (29), que pode resultar em perda de peso corporal (13). Em nosso estudo observamos um aumento no IMC dos participantes nos primeiros 6 meses do tempo de observação ultrassonográfico. Todavia, a partir do 6º mês do tempo de observação em diante, não notamos diminuição deste índice nas avaliações seguintes. Estes valores se mantiveram muito próximos entre si.

Contrariando as nossas expectativas de que haveria aumento de gordura tanto nos compartimentos periféricos quanto visceral, posto que o tempo de observação ultrassonográfico limitado não possibilitaria notar o aparecimento da lipoatrofia, observamos através regressão linear que em aproximadamente 50% dos casos houve redução das gorduras do braço e do abdômen subcutâneo durante o período de acompanhamento ultrassonográfico, enquanto na face, a redução de gordura se deu maioria dos casos estudados. Contudo no compartimento visceral, os resultados verificados estiveram de acordo com a expectativa, pois notamos aumento nos valores de gordura deste compartimento em aproximadamente na metade dos casos estudados. Considerando estes achados de lipoatrofia nos compartimentos periféricos, parece-nos possível utilizar a ultrassonografia para acompanhar a dinâmica da quantidade de gordura nestes compartimentos, e identificar aqueles que a perderam em seus comportamentos periféricos. Sendo assim antirretrovirais considerados de 1ª linha no tratamento da doença HIV/AIDS que estivessem associados à lipoatrofia, poderiam ser substituídos por antirretrovirais com perfis menos lipotóxicos (2, 17), quando o estudo ultrassonográfico aferisse uma redução de, por exemplo, 20% da quantidade de gordura inicial. Ressalta-se que observamos casos em que houve acréscimos de gordura em percentuais variados em cada um dos compartimentos corporais estudados, e faz-se referência em especial ao compartimento visceral cujo acúmulo de gordura pode ser acompanhado pela ultrassonografia.

Notamos que as mulheres, embora apresentem significativamente mais gordura nos compartimentos periféricos comparadas aos homens e não notamos diferenças significativas nas variações percentuais de gordura entre os sexos, nos 4 compartimentos estudados, durante o tempo de observação do estudo. Por isso, os nossos achados não corroboram estudos anteriores que mostram que as mulheres perdem desproporcionalmente mais gordura do que os homens (33) ao longo do tempo de evolução da doença HIV. Esta divergência, contudo, pode ser secundária ao tempo

de observação limitado e um número relativamente modesto de mulheres no presente estudo.

Nos modelos de regressão longitudinal dos compartimentos de gordura, a idade foi uma variável associada com aumento de gordura facial e visceral. Não tivemos acesso a nenhum estudo com o desenho e metodologia que aplicamos neste estudo para podermos comparar nossos resultados adequadamente. Contudo, vale registrar que em estudos da composição corporal feito através da bioimpedância a idade não foi uma variável significativa da composição corporal (33).

A gordura abdominal subcutânea é o compartimento que nos parece apresentar importantes peculiaridades relacionadas à metodologia diagnóstica, porque é possível examiná-lo através da ultrassonografia, o que não pode ser feito por motivos técnicos pelo DEXA e nem pelos questionários subjetivos, e também em relação ao aspecto nutricional do indivíduo examinado. Logo, poderíamos montar hipóteses sobre a condição nutricional do indivíduo estudando a dinâmica da gordura subcutânea abdominal longitudinalmente, como descrito a seguir.

Entre as variáveis significativas que compuseram o modelo estatístico do compartimento subcutâneo abdominal, atenhamo-nos por um instante a presença de comorbidade; pois esta variável preditora representou neste estudo uma perspectiva para avaliação da condição nutricional de nossa amostra que está sendo aventada a partir das diferenças de gordura observadas entre os que cursaram ou não com alguma doença definidora da aids. Conjectura-se, portanto, que a presença de comorbidade resulta no surgimento de uma condição hipercatabólica suplementar (além da própria infecção HIV) que produziria um gradiente de redução dos conteúdos de gordura quando comparado a condição de somente portador do HIV/AIDS(34-36). A partir do controle clínico das doenças definidoras da aids, estes pacientes com a homeostasia reestabelecida voltariam a acumular gordura em uma proporção significativamente maior em comparação aos demais pacientes.

A diminuição da gordura nos compartimentos periféricos da face e do subcutâneo abdominal esteve associada significativamente com o tempo de observação (ultrassonográfica), mas não com o tempo de tratamento pré-estudo. Enquanto isso se verificou um efeito positivo do tempo de tratamento pré-estudo na adiposidade visceral, sem o efeito pós-estudo.

Esta partição do efeito do tempo de tratamento pré-estudo ultrassonográfico e pós-estudo ultrassonográfico sugere um papel distinto dos compartimentos corporais de gordura estudados no monitoramento desses pacientes. Este aumento de gordura visceral representou a restauração da saúde em consequência da aplicação de uma HAART efetiva (37, 38). Esta melhoria da saúde, por sua vez, não se refletiria em alterações nos compartimentos periféricos. Por outro lado, a redução da gordura periférica durante o período de observação do estudo sonográfico, sugere que o uso prolongado da HAART seja um fator de risco para lipoatrofia (12-14).

A face foi o único compartimento corporal em que se mediu uma associação entre a redução de gordura e o uso do LOP ao longo do estudo sonográfico. Relatos médicos descrevem uma associação significativa entre o uso do LOP e as manifestações da LD-HIV, enquanto com o uso do ATV se observou efeitos mínimos e não significativos sobre metabolismo dos lipídeos (17, 20).

Em nossa pesquisa as medidas de gordura do braço variaram amplamente, o que tornou as estimativas do modelo de regressão muito instáveis e pouco confiáveis.

Concluindo, acreditamos que a ultrassonografia é um método aplicável na rotina de atendimento do portador do HIV/AIDS na maioria dos hospitais da rede pública brasileira. Baseado em nossos resultados, escolheríamos o compartimento facial e subcutâneo do abdômen para acompanhar longitudinalmente a lipoatrofia, e para avaliar a evolução do estado nutricional do portador HIV, optaríamos por acompanhar a dinâmica da gordura nos compartimentos visceral e do subcutâneo do abdômen.

Referências

1. 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 (London, England)*. 1998;12(7):F51-8.
2. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):392-9.
3. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Lipodystrophy in HIV 1-infected patients: lessons for obesity research. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(12):1763-76.
4. Leone S, Gregis G, Quinzan G, Velenti D, Cologni G, Soavi L, et al. Causes of death and risk factors among HIV-infected persons in the HAART era: analysis of a large urban cohort. *Infection*. 2011;39(1):13-20.
5. Palella FJ, Jr., Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6(4):266-71.
6. Signorini DJHP, Codeço CT, Carvalho MS, Campos DP, Monteiro MCM, Andrade MdFCd, et al. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic. São Paulo 2005 [21-May-2010]; Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2005000300007&lng=pt&nrm=iso>.
7. Signorini DJ, Netto AM, Gabbay S, Monteiro MC, Signorini DH, Andrade MD, et al. A Comparison of Sonographic Assessments and Clinical Questionnaire in the Diagnosis of HIV-Associated Lipodystrophy. 2011 [updated Apr 26]; 2011/04/28:[Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21521805].
8. Boyd MA, Carr A, Ruxrungtham K, Srasuebkul P, Bien D, Law M, et al. Changes in body composition and mitochondrial nucleic acid content in patients switched from failed nucleoside analogue therapy to ritonavir-boosted indinavir and efavirenz. *J Infect Dis*. 2006;194(5):642-50.
9. Perez-Molina JA, Domingo P, Martinez E, Moreno S. The role of efavirenz compared with protease inhibitors in the body fat changes associated with highly active antiretroviral therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;62(2):234-45.

10. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS (London, England)*. 1998;12(6):F37-9.
11. Mamalaki E, Katsantonis J, Papavasiliou S, Avgoustinaki P, Petrogiannaki I, Tzardis M, et al. A case of partial face-sparing lipodystrophy combining features of generalized lipodystrophy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(1):130-3.
12. Chen D, Misra A, Garg A. Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(11):4845-56.
13. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS (London, England)*. 1999;13(18):2493-505.
14. Chene G, Angelini E, Cotte L, Lang JM, Morlat P, Rancinan C, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):649-57.
15. Nunn AS, da Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S. AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28(4):1103-13.
16. Santos EC, Franca I, Jr., Lopes F. [Quality of life of people living with HIV/AIDS in Sao Paulo, Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2007;41 Suppl 2:64-71.
17. Hawkins T. Appearance-related side effects of HIV-1 treatment. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20(1):6-18.
18. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30 Suppl 2:S171-6.
19. Boothby M, McGee KC, Tomlinson JW, Gathercole LL, McTernan PG, Shojaee-Moradie F, et al. Adipocyte differentiation, mitochondrial gene expression and fat distribution: differences between zidovudine and tenofovir after 6 months. *Antiviral therapy*. 2009;14(8):1089-100.
20. Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura T, Suematsu E. Comparison of the influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effect of raltegravir and atazanavir. *J Infect Chemother*. 2011;17(2):183-8.
21. Asensi V, Martin-Roces E, Collazos J, Carton JA, Maradona JA, Alonso A, et al. Association between physical and echographic fat thickness assessments and a

lipodystrophy grading scale in lipodystrophic HIV patients: practical implications. *AIDS research and human retroviruses*. 2006;22(9):830-6.

22. Padilla S, Gallego JA, Masia M, Ardoy F, Hernandez I, Gutierrez F. Ultrasonography and anthropometry for measuring regional body fat in HIV-infected patients. *Current HIV research*. 2007;5(5):459-66.

23. Grima PF, Chiavaroli R, Grima P. Ultrasonographic assessment of lipodystrophy in HIV-1-infected patients. *Radiol Med*. 2009;114(1):141-51.

24. Martinez E, Milinkovic A, Bianchi L, Gatell JM. Considerations about the value of sonography for the measurement of regional body fat. *AIDS (London, England)*. 2006;20(3):465-6.

25. Guimaraes MM, de Oliveira AR, Jr., Penido MG, Queiroz LC, Goulart EM, Greco DB, et al. Ultrasonographic measurement of intra-abdominal fat thickness in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral drugs and its correlation to lipid and glycemic profiles. *Annals of nutrition & metabolism*. 2007;51(1):35-41.

26. Associação Médica Brasileira aSdE, o Conselho Federal de Medicina e a Federação Nacional dos Médicos Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). São Paulo -SP2010 [cited 2011]; Available from: http://www.amb.org.br/teste/cbhpm/cbhpm_2010.pdf.

27. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, et al. Fat distribution in men with HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2005;40(2):121-31.

28. Tien PC, Benson C, Zolopa AR, Sidney S, Osmond D, Grunfeld C. The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM): methods, design, and sample characteristics. *American journal of epidemiology*. 2006;163(9):860-9.

29. Engelson ES, Kotler DP, Tan Y, Agin D, Wang J, Pierson RN, Jr., et al. Fat distribution in HIV-infected patients reporting truncal enlargement quantified by whole-body magnetic resonance imaging. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(6):1162-9.

30. BRASIL. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV - 2008. 2008 [cited 2011]; Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consensoAdulto005c_2008montado.pdf.

31. CDC. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases--United States. Recommendations of the Advisory Committee for HIV and STD prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-12):1-24.
32. Silva M, Skolnik PR, Gorbach SL, Spiegelman D, Wilson IB, Fernandez-DiFranco MG, et al. The effect of protease inhibitors on weight and body composition in HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*. 1998;12(13):1645-51.
33. Kotler DP, Thea DM, Heo M, Allison DB, Engelson ES, Wang J, et al. Relative influences of sex, race, environment, and HIV infection on body composition in adults. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(3):432-9.
34. Paton NI, Castello-Branco LR, Jennings G, Ortigao-de-Sampaio MB, Elia M, Costa S, et al. Impact of Tuberculosis on the Body Composition of HIV-Infected Men in Brazil. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1999;20(3):265-71.
35. van Lettow M, Harries A, Kumwenda J, Zijlstra E, Clark T, Taha T, et al. Micronutrient malnutrition and wasting in adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV co-infection in Malawi. *BMC Infectious Diseases*. 2004;4(1):61.
36. Schaible UE, Kaufmann SHE. Malnutrition and Infection: Complex Mechanisms and Global Impacts. *PLoS Med*. 2007;4(5):e115.
37. He Q, Engelson ES, Kotler DP. A comparison of abdominal subcutaneous adipose tissue pattern in obese and lean HIV-infected women. *The Journal of nutrition*. 2005;135(1):53-7.
38. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS (London, England)*. 2003;17(7):971-9.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes que abandonaram o estudo:

Abandono de tratamento	16 (59,3%)
Desistência de participação da pesquisa	3 (11,1%)
Mudança de centro médico/País	6 (22,2%)
Razões desconhecidas	2 (7,4%)
Sexo (homens/mulheres)	18 (66,7%) / 9 (33,3%)
Idade (média(\pm EP)/ mediana)(anos)	34,4 (\pm 1,7)/ 34
Escolaridade > 8 anos de estudo	17 (63%)
IP (ATV/LOP)	12 (44,4%) / 8 (29,6%)

Tabela 2 – Características sócio-demográficas, sonográficas, laboratoriais e terapêuticas da amostra do estudo

Variáveis de interesse	Frequência
Sexo (M/F) *	71 (79%) / 19 (21%)
Idade (anos)	37(±2,1)
IMC [†]	24,6(±0,90)
Escolaridade [€]	12,5(±0,60)
CD4 [‡]	350(±48)
CV [§]	4,79(±4,2)
Face ^{//}	0,43(±0,04)
Braço ^{//}	2,81(±0,65)
Abdômen ^{//}	18,3(±2,4)
Visceral ^{//}	38,6(±1,5)
Colesterol [#]	168(±12,3)
HDL [#]	44(±7,1)
LDL [#]	98(±9)
VLDL [#]	26(±3,7)
TGL [#]	121(±15)
Glicemia [#]	89(±2)
Insulina [']	6,8(±0,70)

*, (Masculino/Feminino); †, Índice de massa corporal; €, ≤8anos / >8anos de escolaridade; ‡, Contagem Linfocitária de CD4+ (células/mm³); §, Carga Viral (log/ml); //, Compartimentos corporal de gordura medido em milímetro; mg/100ml; ', UI/ml; HDL, High density lipoprotein; LDL, Low density lipoprotein; VLDL, Very Low density; TGL, Triglicérides.

Tabela 3 - Características sócio-demográficas, sonográficas, laboratoriais e terapêuticas da amostra do estudo segundo o tipo de inibidor de protease em uso:

	ATV	LOP	Valor P**
Sexo (M/F) *	29/10	42/9	0,51 ^{††}
Idade (anos)	39 (±1,1)	37(±1,5)	0,29
IMC [†]	25,5(±0,8)	25,5(±0,5)	0,99
Escolaridade [€]	11/28	5/46	0,02 ^{††}
CD4 [‡]	362(±15)	375(±16)	0,9
CV [§]	4,99(±4,26)	4,91(±4,4)	0,13
Face ^{//}	0,36(±0,02)	0,39(±0,2)	0,5
Braço ^{//}	2,6(±0,5)	1,9(±0,2)	0,2
Abdômen ^{//}	16(±1,6)	17(±1,3)	0,61
Visceral ^{//}	44(±2)	42(±1,4)	0,3
Colesterol [#]	166(±17)	171(±8,5)	0,7
HDL [#]	43(±8,2)	42(±4,2)	0,94
LDL [#]	95(±15)	104(±6,6)	0,93
VLDL [#]	37(±6,6)	26(±2,6)	0,11
TGL [#]	171(±32)	130(±13)	0,6
Glicemia [#]	88(±1,7)	88(±1,4)	0,5
Insulina [']	15(±8)	7,5(±0,8)	0,3

*, (Masculino/Feminino); †, Índice de massa corporal; €, ≤8anos / >8anos de escolaridade; ‡, Contagem Linfocitária de CD4+ (células/mm³); §, Carga Viral (log/ml); //, Compartimentos corporal de gordura medido em milímetro; mg/100ml; ', UI/ml; HDL, High density lipoprotein; LDL, Low density lipoprotein; VLDL, Very Low density; TGL, Triglicérides; ATV, Atazanavir; LOP, Lopinavir; Medidas (± erro padrão);**, Teste T de igualdade de Médias; †† Teste do qui-quadrado.

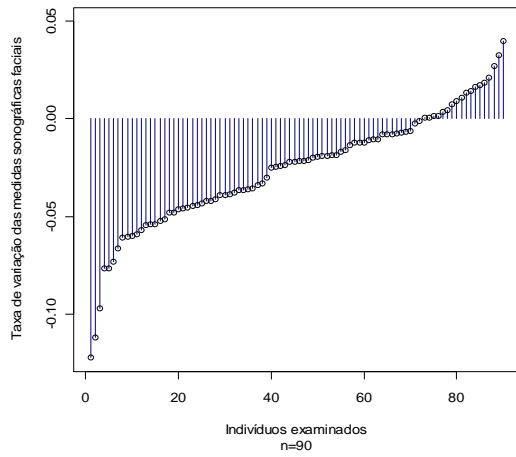
Tabela 4 – Tempo desde a instituição da terapia antirretroviral de alta potência médio entre os grupos de pacientes em uso de atazanavir e lopinavir.

TEMPO de HAART/Antirretrovirais	ATV	LOP
TARVPRÉ (dias) (m±ep)	73,8±10	56±9 [§]
TARVPÓS (dias) 1 [†]	207±10	197±5 [§]
TARVPÓS (dias) 2 [€]	381±12	382±9 [§]
TARVPÓS (dias) 3 [‡]	528±15	548±14 [§]

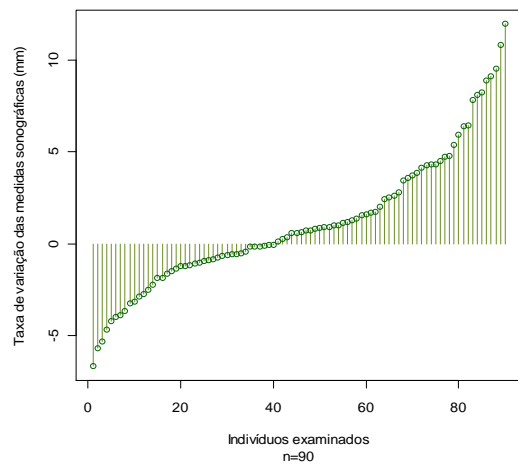
TARVPRÉ, Tempo de tratamento antirretroviral que se iniciou quando os pacientes selecionados iniciaram a HAART e terminou quando estes mesmos pacientes iniciaram o monitoramento ultrassonográfico; TARVPÓS, Tempo de HAART que se iniciou na data de realização do 1º exame ultrassonográfico e termina na data da realização do 4º e último exame ultrassonográfico; (m±ep), (média±erro padrão); †, representou o intervalo de tempo entre as datas do 1º e 2º exames ultrassonográficos; € o intervalo de tempo entre as datas do 2º e 3º exames ultrassonográficos; ‡, representa o intervalo de tempo entre as datas do 3º e 4º exames ultrassonográficos; ATV, Atazanavir; LOP, Lopinavir; HAART, terapia antirretroviral de alta-potência; §, Teste t de médias cujo valor de p foi >0,05.

Grafico 1 - Taxas de perda ou ganho médio semestral nos compartimentos de gordura de cada paciente, mensurados por sonografia (Colunas ordenadas do menor valor ao maior valor para facilitar a comparação).

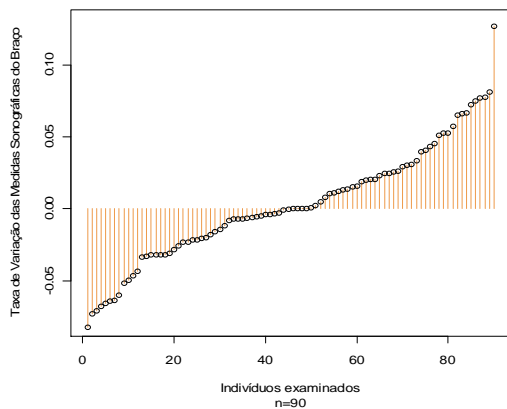
(a) face



(b) visceral



(c) $\log_{10}(\text{braço})$



(d) abdômen

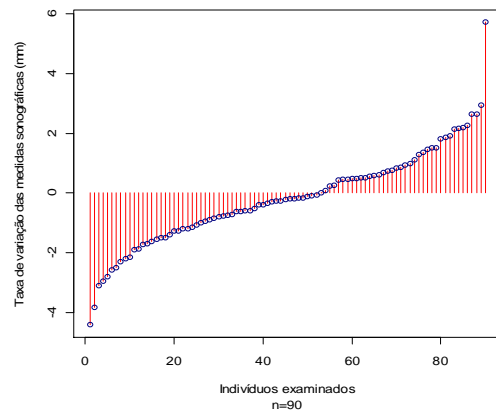
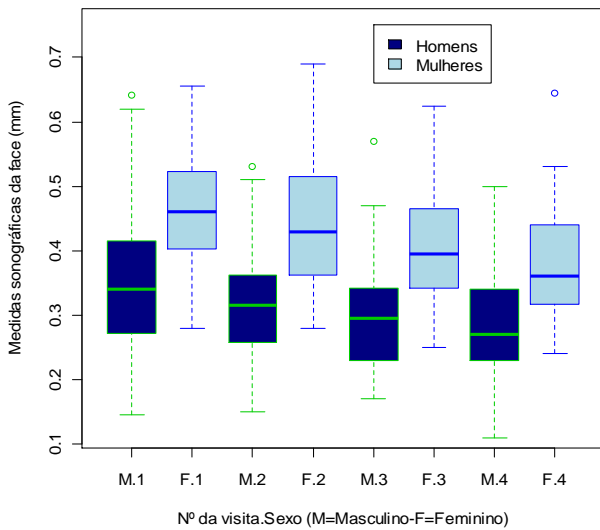
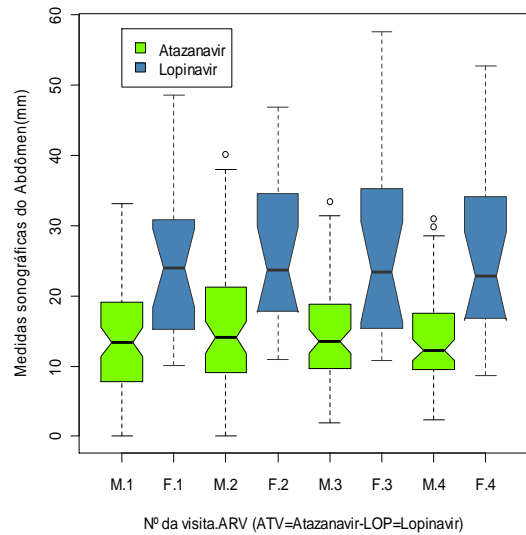


Gráfico 2 - Representação gráfica, em Boxplot, da variação das medidas ultrassonográficas dos compartimentos de interesse realizadas cada exame ultrassonográfico em frequência semestral aproximada, de acordo com o sexo.

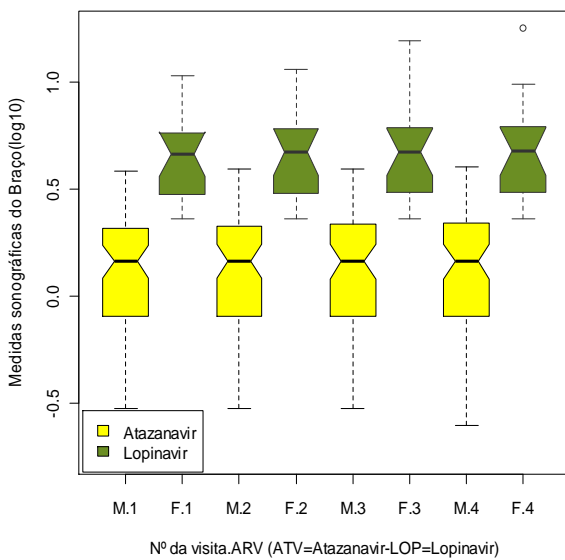
(a) face



(b) abdômen



(c) \log_{10} (Braço)



(d) visceral

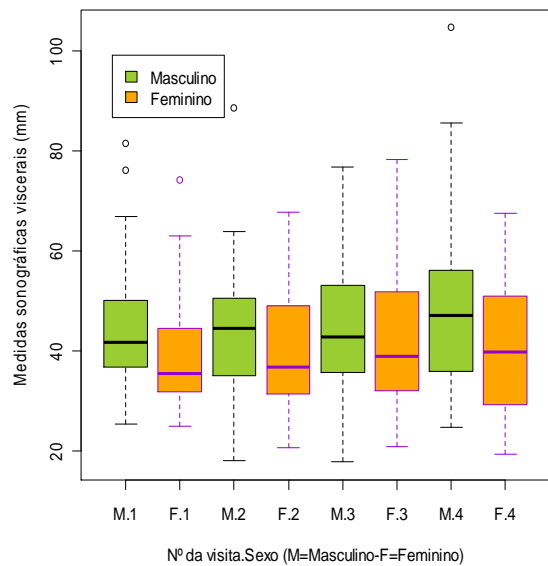
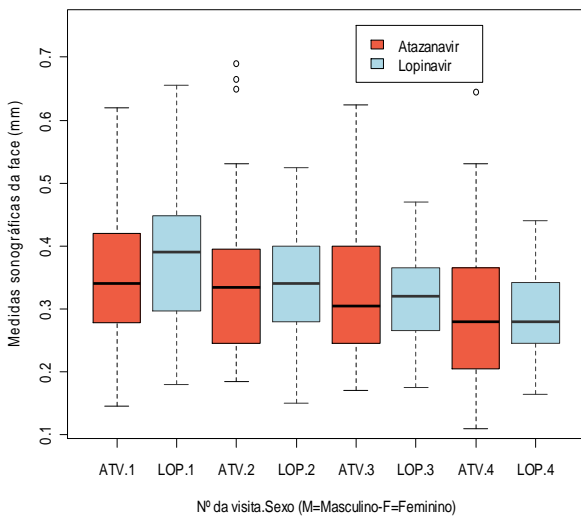
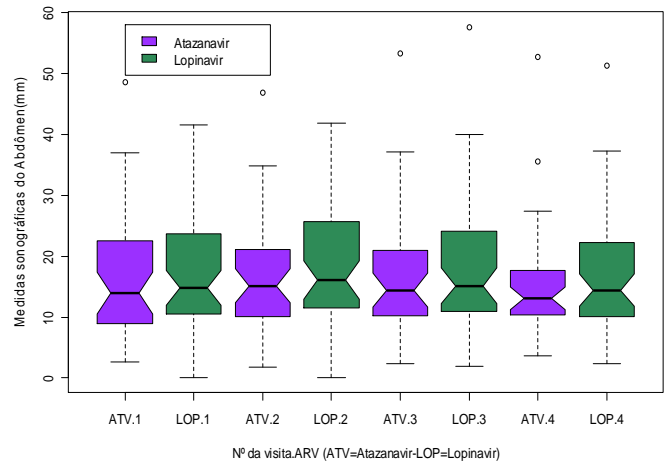


Gráfico 3 - Representação gráfica, em Boxplot, da variação das medidas ultrassonográficas dos compartimentos de interesse realizadas em frequência aproximadamente semestral durante o tempo-de-observação do estudo segundo o tipo de inibidor de protease utilizado em tratamento.

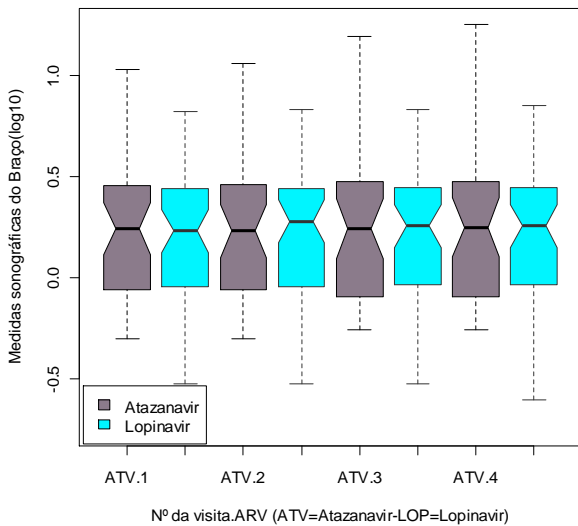
(a) face



(b) Abdômen



(b) \log_{10} (Braço)



(d) visceral

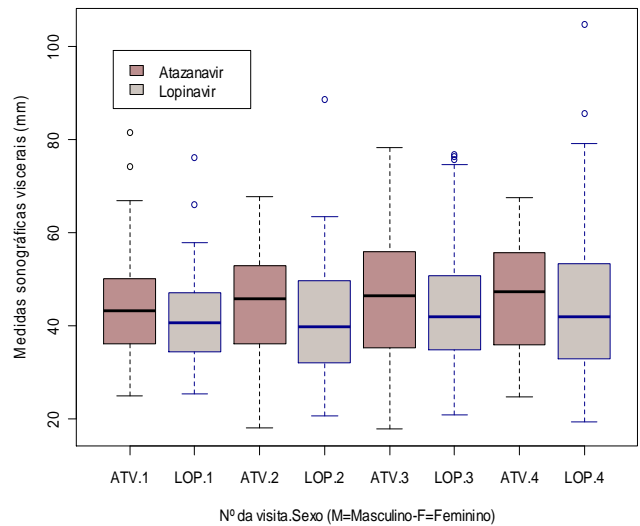


Gráfico 4 - Representação gráfica, em Boxplot, da variação das 4 medidas ultrassonográficas do subcutâneo abdominal de acordo com os anos de escolaridade.

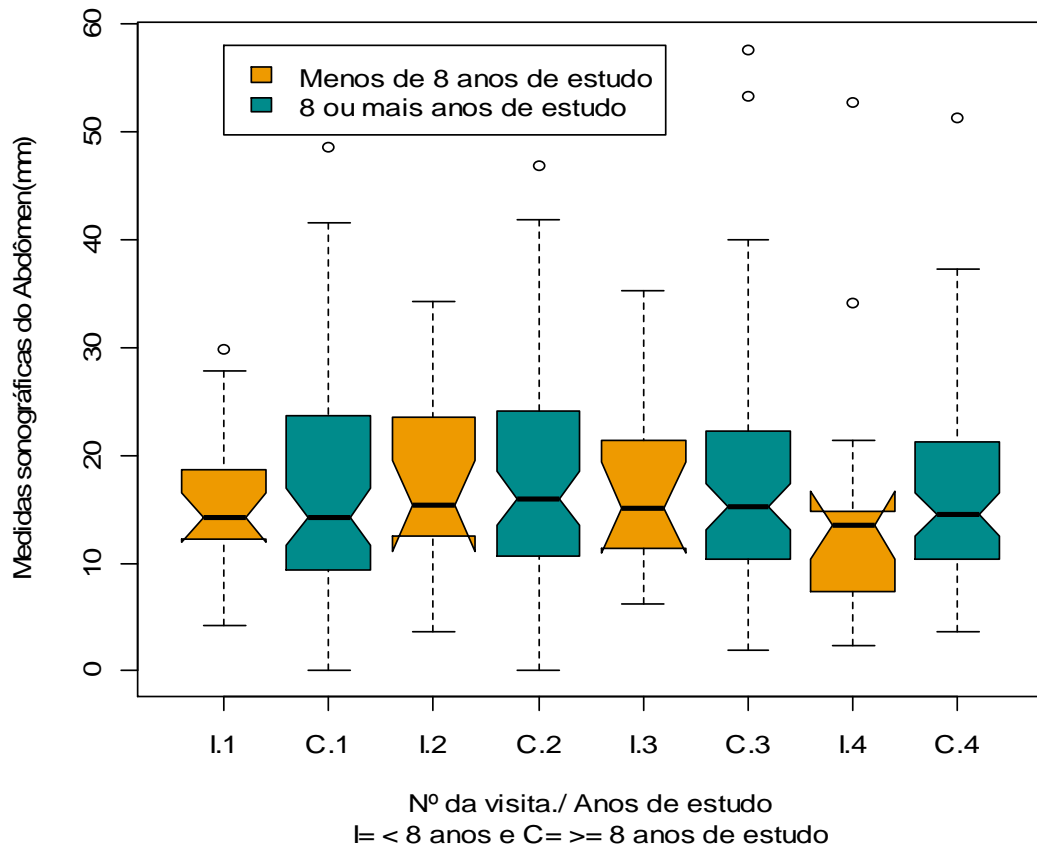


Gráfico 5 - Representação gráfica, em Boxplot, da variação das medidas ultrassonográficas do abdômen realizadas a cada exame ultrassonográfico de acordo com a presença de comorbidades.

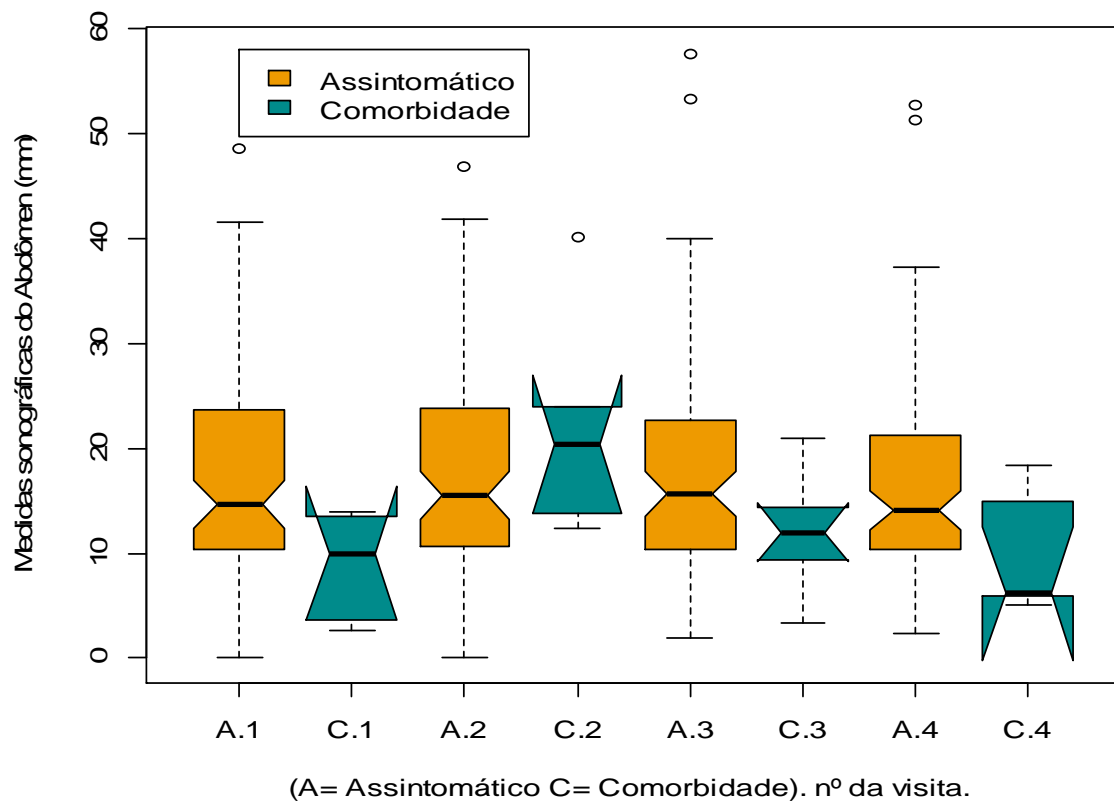


Gráfico 6 - Estudo de normalidade através dos Gráficos de normalidade do tipo Q-Q das medidas ultrassonográficas.

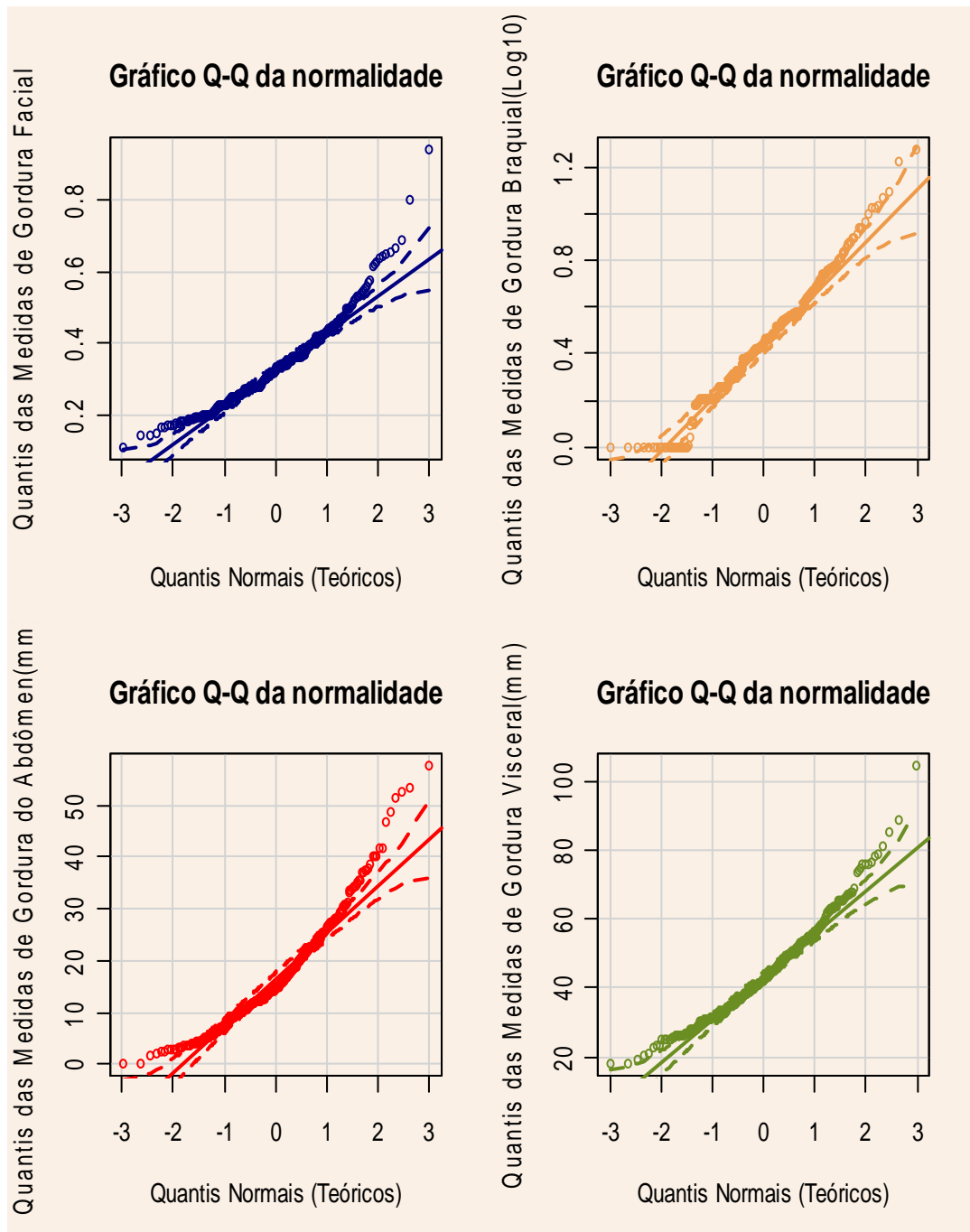


Tabela 5 - Resultados do teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov das variáveis ultrassonográficas dos compartimentos corporais de gordura.

Var. dependentes*	Medição [‡] 1	Medição [‡] 2	Medição [‡] 3	Medição [‡] 4
Face	0,45	0,18	0,38	0,34
Braço [†]	0,72	0,71	0,94	0,6
Abdômen	0,11	0,38	0,19	0,1
Visceral	0,38	0,61	0,44	0,8

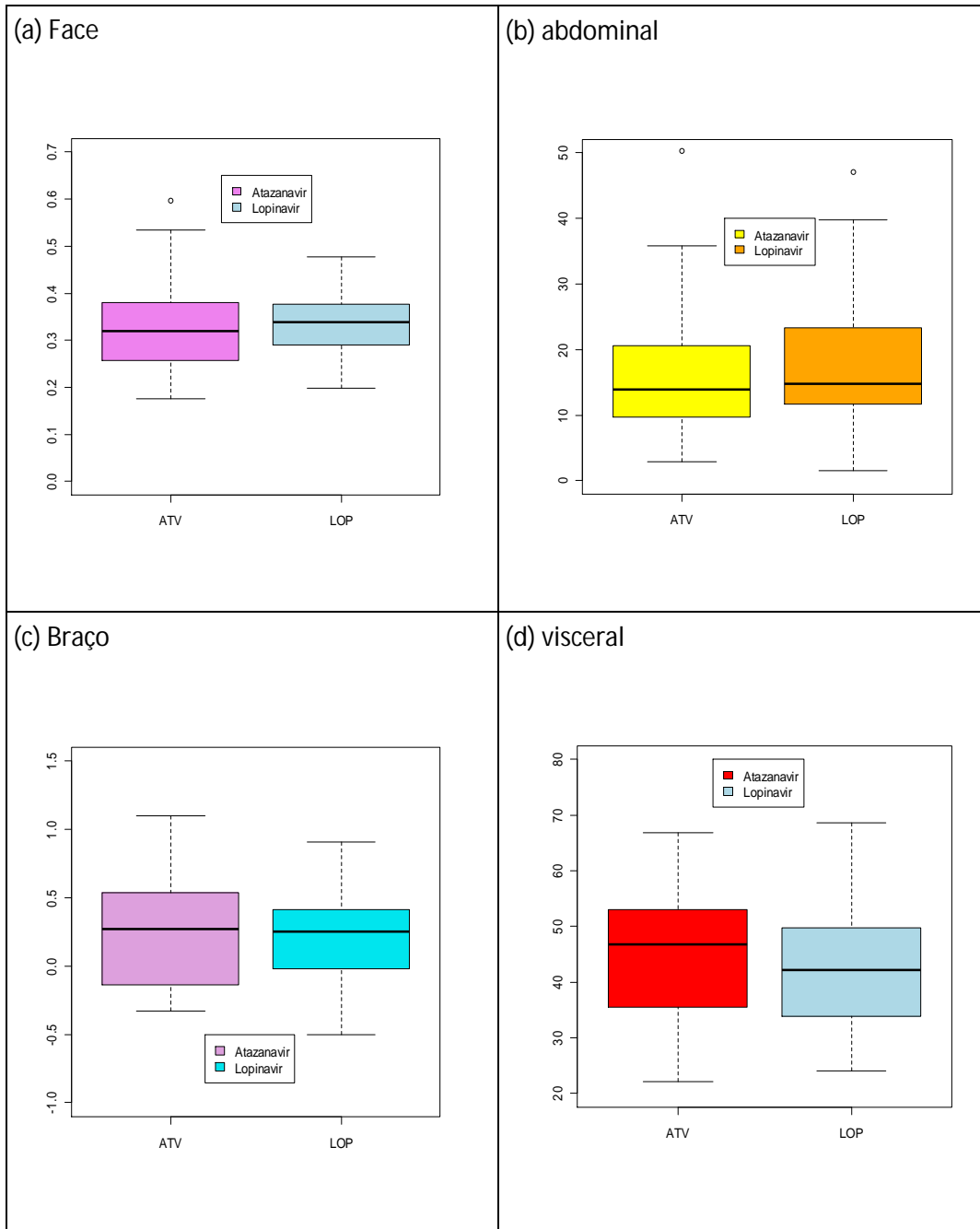
* Variáveis dependentes do compartimento corporal de gordura medido pela ultrassonografia em milímetro; †, Escala Logarítmica na base10; ‡, Medições ultrassonográficas; ‡, medições ultrassonográficas realizadas em frequência semestral aproximada.

Tabela 6 - Modelos longitudinais das medidas ultrassonográficas dos compartimentos corporais de gordura.

Variáveis	Face	Braço (log10)	Abdômen	Visceral
Intercepto	-0,004±0,05 [#]	-1,4±0,21 [§]	-11,6±2,9 [§]	-36,5±7,2
Sexo (F) *	0,11±0,02 [§]	0,54±0,14 [§]	8,4±1,8 [§]	27,8±9,4 [§]
Idade ‡	0,002±0,001 ^{//}	-	-	0,2±0,1 [§]
IMC ‡	0,01±0,001 [§]	0,06±0,01 [§]	1,1±0,1 [§]	2,7±0,2 [§]
Tipo IP (LOP) *	0,03±0,02 [#]	-	-	-
TARVPRÉ (dias)	-	-	-	0,04±0,01 [§]
TARVPÓS (dias)	-0,0001±0,00002 [§]	-0,0001±0,0001 [#]	-0,003±0,001 [§]	-
Tipo de IP (LOP): TARVPÓS	-0,0001±0,00003 ^{//}	-	-	-
Comorbidade (Presente) *	-	-	2,3±1,1 ^{//}	-
Sexo (F)* : IMC	-	-	-	-1,4±0,3 [§]

(F), Feminino; *, Categoria de referência; ‡, na data de realização do 1º exame ultrassonográfico; (LOP), Lopinavir, IP, Inibidor de protease; TARVPRÉ, Tempo de tratamento antirretroviral que se iniciou quando os pacientes selecionados iniciaram a HAART e terminou quando estes mesmos pacientes iniciaram o monitoramento ultrassonográfico; TARVPÓS, Tempo de HAART que se iniciou na data de realização do 1º exame ultrassonográfico e termina na data da realização do 4º e último exame ultrassonográfico; :, Termo de interação; (Presente), Presença de co-morbidade; §, <0,01; //, <0,05; #, <0,10; (log10), valores dos coeficientes e erros padrão referentes as medidas ultrassonográficas em log₁₀.

Gráfico 7- Boxplot dos interceptos (efeitos aleatórios) dos modelos longitudinais ajustados para as medidas ultrassonográficas.



7) Considerações Finais

A utilização da ultrassonografia no diagnóstico da LD-HIV constitui uma alternativa nova, de baixo custo e de execução relativamente simples. Tal alternativa deverá se consolidar ao longo do tempo, beneficiando-se dos avanços do conhecimento em ciências básicas aplicadas e medicina translacional, como a bioquímica, a histologia e a fisiopatologia. Com o aporte de novos conhecimentos e dados empíricos, espera-se preencher algumas das diversas lacunas hoje existentes quanto a uma compreensão mais aprofundada da fisiopatologia da LD-HIV, possibilitando o desenvolvimento de métodos fidedignos e de maior custo-efetividade de diagnóstico e monitoramento, assim como a instituição de terapias mais efetivas para esta condição mórbida, associada a problemas médicos, psicológicos e sociais relevantes.

O estudo da ultrassonografia para o diagnóstico da LD-HIV constitui um tema promissor para quem deseja se aventurar no campo da aferição de métodos diagnósticos e da aplicação de novos instrumentos e métodos à prática clínica. Avanços tecnológicos de natureza freqüentemente cumulativa e de ampliação de horizontes do conhecimento, tais como transdutores de freqüência mais elevada, que possibilitam distinguir detalhadamente os diversos tecidos que se sobrepõem aos compartimentos de gordura a serem mensurados, vêm elevando a patamares maiores a conformidade e a consistência dos achados da ultrassonografia frente a métodos considerados hoje como padrão-ouro.

Entre as conclusões e recomendações deste estudo destacamos que a ultrassonografia apresenta uma concordância substancial com o diagnóstico clínico de LD-HIV, e a sua utilização simultânea com o questionário clínico, em paralelo ou em momentos sucessivos de um acompanhamento longitudinal, é capaz de aumentar a acurácia dos testes diagnósticos; a ultrassonografia é capaz de detectar diferenças da quantidade de gordura em compartimentos periféricos e no compartimento visceral em portadores do HIV/AIDS em uso de ARV; os compartimentos facial e subcutâneo do abdômen devem ser escolhidos para acompanhar longitudinalmente a dinâmica da lipoatrofia; enquanto, na avaliação do estado nutricional do portador HIV/AIDS, optaríamos por acompanhar a dinâmica da gordura nos compartimentos visceral e do subcutâneo do abdômen.

Faz-se necessário ampliar o conhecimento adquirido nesta tese, seja com os meios hoje disponíveis, sendo por meio da incorporação de novos conhecimentos e conceitos, tais como, a construção de escores para o diagnóstico da LD-HIV, e através da formulação e implementação de novos estudos longitudinais com amostras maiores e representativas

da população de referência, que utilizem estratégias diagnósticas e de monitoramento integradas, como a antropometria, em associação com o diagnóstico clínico e/ou a ultrassonografia.

O caminho que leva ao adequado diagnóstico, monitoramento e manejo da lipodistrofia associada à infecção pelo HIV é complexo e certamente longo, mas, por isso mesmo, desafiador e instigante.

ANEXO 1 - Aprovação do projeto de estudo “Padrão evolutivo dos conteúdos de gordura dos compartimentos corporais em pacientes com aids em tratamento antirretroviral, a partir de diferentes alternativas de mensuração desses compartimentos de gordura” pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP / Nº 59 / 2007

Rio de Janeiro, 19 de julho de 2007

Ao

Ilm^o Prof. Dario José Hart Pontes Signorini

Pesquisador Responsável

Clinica Médica B – 10^a Enfermaria

Conforme determinação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 19 de julho de 2007, o projeto "*Estimativa da incidência da redução do conteúdo lipídico dos compartimentos de gordura em pacientes com Aids em tratamento anti-retroviral a partir de diferentes alternativas de mensuração desses compartimentos de gordura*", de número 24/2007 - CEP/HUGG, foi analisado e **APROVADO**, de acordo com a Resolução CNS nº 196/96.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS nº 196/96, cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/HUGG os relatórios parciais e final do projeto aprovado.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho
Coordenador Interino do CEP-HUGG
Portaria UNIRIO nº 149/2007

ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado neste projeto de estudo.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: Consistência das diferentes alternativas de mensuração dos compartimentos de gordura e estimativa de incidência da redução do conteúdo lipídico dos compartimentos de gordura em pacientes com aids em tratamento antirretroviral

Paciente: _____ Prontuário: _____

Nome do Pesquisador Responsável:

Natureza da Pesquisa: O Sr. (Sra.) está sendo convidado a participar desta pesquisa, que tem por finalidade avaliar a presença de lipodistrofia (uma alteração das gorduras no organismo) e de alterações metabólicas (ou seja, alterações do funcionamento habitual do organismo, que denominamos “metabolismo”) em pacientes vivendo com HIV (vírus da AIDS)/AIDS, que usam medicações antirretrovirais.

A terapia antirretroviral possibilitou uma melhora na qualidade e na expectativa de vida das pessoas que vivem com HIV e AIDS através da redução das infecções oportunistas (aquelas que acontecem quando o organismo está enfraquecido), da reconstituição das defesas imunológicas e da redução da carga viral (a quantidade de vírus no sangue). Entretanto, foram observados também alguns efeitos indesejáveis associados à utilização de terapia anti-retroviral, entre eles a lipodistrofia e as alterações metabólicas.

A lipodistrofia é caracterizada por alterações corporais relacionadas com a redistribuição da gordura corporal, podendo ocorrer perda da gordura em braços, pernas, face e nádegas, e acúmulo de gordura no abdômen, mamas e na parte posterior do pescoço. As alterações metabólicas são caracterizadas por aumento de uma série de parâmetros (resultados) no sangue, como o colesterol total, os triglicérides e o colesterol LDL, redução do colesterol HDL, além de intolerância à glicose, aumento da resistência à insulina e, eventualmente, diabetes mellitus.

Ainda não existe um consenso sobre as causas dessas alterações. A realização deste estudo permitirá um melhor conhecimento sobre os efeitos do uso das medicações anti-retrovirais em pacientes HIV+/AIDS no desenvolvimento de lipodistrofia e alterações metabólicas.

Não necessariamente um melhor conhecimento acerca dessas questões beneficiará você, especificamente, mas, sem dúvida, ajudarão a conhecer melhor essas questões e a auxiliar alguns dos pacientes afetados por problemas semelhantes.

Procedimentos: Os participantes da pesquisa responderão a perguntas de uma entrevista, com duração máxima de 45 min, e seu prontuário (habitualmente utilizado pelo seu médico) poderá ser consultado pelos pesquisadores. Também serão realizados exames de sangue para contagem de células CD4 e CD8, quantificação da carga viral, lipidograma completo e glicemia (ou seja, os exames referentes aos parâmetros que mencionamos anteriormente). No dia da realização dos exames de sangue, o paciente deverá permanecer em jejum por 12 horas antes da realização do exame. Serão medidos também peso, altura e dobras cutâneas, e será realizado exame de ultra-sonografia da face, braço e abdômen, exame que não causa nenhuma dor ou incômodo. Na véspera da realização da ultra-sonografia o paciente iniciará o uso de dimeticona 40mg na dose de 1 comprimido de 6/6 horas, até o momento da realização do exame. A dimeticona é usada para diminuir a quantidade de gases no aparelho gastrointestinal. No dia da realização da ultra-sonografia o paciente apenas poderá fazer refeições leves antes do exame.

Riscos e desconfortos: Os procedimentos que serão realizados determinam risco desprezível ou nulo, e o desconforto causado por eles é pequeno. Os procedimentos adotados nessa pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Confidencialidade: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores terão conhecimento dos dados, que constam dos prontuários habitualmente utilizados pela equipe de saúde da unidade de saúde onde você é acompanhado e das entrevistas. Estas serão guardadas em local protegido, e estão sempre protegidas por códigos de identificação, não constando delas qualquer identificação nominal. O sigilo de cada paciente será preservado, sendo divulgado publicamente apenas o conjunto dos resultados, resguardando-se a privacidade de cada participante.

Participação na pesquisa: Sua participação neste estudo é inteiramente voluntária. Se você não desejar participar, não haverá qualquer prejuízo para o seu tratamento. Você poderá ter acesso, em qualquer etapa da pesquisa, aos profissionais responsáveis pela mesma para esclarecimento de eventuais dúvidas e poderá ter acesso atualizado aos seus resultados em qualquer momento do estudo. Poderá também sair da pesquisa, se assim desejar, a qualquer momento, sem prejuízo algum para o seu acompanhamento médico.

Consentimento:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim descrevendo o estudo.

Eu discuti com o(a) entrevistador(a) sobre a minha decisão em participar e tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e eventuais riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação não interfere em meu tratamento.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer hora, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo do meu acompanhamento médico. A minha assinatura neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dará autorização aos pesquisadores a utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha privacidade.

Assino o presente documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Pesquisador responsável:

Dr. Dario José Hart Pontes Signorini
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
Rua Mariz e Barros, 775. Tijuca. Rio de Janeiro – RJ
CEP.: 20270-004
Telefone: 2264-1676

Orientadores:

Cláudia Codeço
Fundação Oswaldo Cruz.
Avenida Brasil, 4365, Antiga Residência Oficial. Mangueiras – Rio de Janeiro – RJ
CEP.: 21045-900
Telefone: (21) 25736193 Ramal: 149

Francisco Inacio Pinkusfeld Monteiro Bastos

Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Departamento de Informações em Saúde.

Av. Brasil, 4365. Mangueiras – Rio de Janeiro – RJ CEP.: 21045-900

Telefone: (21) 38653231

Comitê de Ética em Pesquisa SMS/RJ: Rua Afonso Cavalcanti, 455 sala 701 - Cidade Nova. Rio de Janeiro – RJ - Tel.: 2503-2024 / 2503-2026

ANEXO 3 - Questionário aplicado aos pacientes na primeira entrevista após serem selecionados para o estudo.

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Questionário da 1ª avaliação

Identificação:

Nome do paciente: _____ Registro: _____

Bairro: _____ Município: _____ Tel.: () _____

Sexo: ____ Data de nascimento: __/__/____. Idade: ____ Escolaridade: _____

Data do diagnóstico HIV+: __/__/____. Médico assistente: _____

INFORMAÇÕES CLÍNICAS:

(Perguntar conversando-introduzindo o assunto com essas palavras sem mudar nada)

1. Você sabe por que seu médico prescreveu os anti-retrovirais (ARVs),
as medicações do coquetel para combater o vírus, para você?

() não () sim

1.1 **(Se sim)** por quê?

1.2 Você já começou a tomá-las? () não () sim

1.3 **(Se sim)** Há quantos dias?

1.4 Você apresentou algum tipo de doença nos últimos 30 dias a contar desta data?
() não () sim

1.5 **(Se sim)** Qual(is) foi (foram) a(s) doença(s)?

2. **(Se o paciente não estiver tomando os ARVs pergunte apenas aquilo que está escrito em itálico.)**
Bom! Agora vamos conversar sobre os remédios que você toma todo dia, aqueles pra combater o vírus, os anti-retrovirais. Eu queria saber se desde que você começou a tomar esses remédios, *você notou alguma mudança na aparência do seu corpo (desde que soube ser portador do HIV/AIDS), do tipo:*

a) Aumento do tamanho da barriga? Sim Não

b) Afundamento das bochechas? Sim Não

c) Notou que braços e/ou pernas afinaram? Sim Não

As veias ficaram mais saltadas?

d) Perdeu gordura no bumbum, nas nádegas? Sim Não

e) Aumento do tamanho dos seios? (Mulheres) Sim Não

Aumento de gordura nos mamilos? (Homens)

f) Qumentou a gordura na parte de trás (na nuca) ou da frente do pescoço? Sim Não

g) Notou aumento de gordura no tronco (no peito)? Sim Não

3. **(Caso já tenha iniciado os ARVs, pergunte a posologia e data de início do uso. Se não passar a pergunta 4 sobre semiologia cardiovascular)**

Quais são os anti-retrovirais que você toma todo dia?

3.1 A gente sabe como é difícil tomar remédio todo dia, nós estamos estudando a dificuldade que as pessoas têm para tomar essas medicações. Por isso, eu pediria a você que fosse o mais sincero(a) possível sobre o uso desses remédios. "Te pergunto": Você deixou de tomar alguma das doses ontem?

3.2 Sim Não

3.3 **(se sim)** Qual ou quais deles?

3.4 Você saberia dizer por que você não tomou o(s) antiviral (is), qual foi o motivo?

3.5 Seguindo no nesse mesmo assunto, você deixou de tomar algumas das doses nos últimos 7 dias a contar de ontem?

3.6 **(se sim)** Qual ou quais deles?

3.7 Você saberia dizer por que você não tomou o(s) antiviral (is), qual foi o motivo?

4. **(Semiologia cardiovascular).** Agora, vamos conversar um pouco sobre alguns hábitos seus e algumas doenças do coração

4.1 Você faz alguma atividade física?

Não Sim

4.1.1 **(se sim)** qual?

4.1.2 Quantas vezes por semana faz este exercício?

4.2 Você tem Diabetes?

Não Sim

4.2.1 **(se sim)** você faz Tratamento?

Não Sim

4.2.2 Que medicações você toma para tratar a diabetes?

R:

4.3 Você tem Hipertensão arterial – pressão alta?

Não Sim

4.3.1 **(se sim)** você faz Tratamento?

Não Sim

4.3.2 Que medicações você toma para tratar a hipertensão arterial?

R:

4.4 Você já foi diagnosticado e tratado para o infarto agudo do miocárdio?

Não Sim

4.5 Você tem na sua família, quero dizer pai, mãe, irmão(s) e Irmã(s), alguém diabético?

Não Sim

INFORMAÇÕES SOCIAIS:

(Introduzir o assunto reafirmando o caráter confidencial das respostas)

Iremos fazer perguntas sobre sua casa, trabalho e renda. Tudo que você nos disser será extremamente confidencial, portanto voltamos a pedir o máximo de sinceridade para que possamos conhecer o perfil social das pessoas nessa pesquisa.

1. Você trabalha? () Não () Sim
2. Você mora sozinho ou com outras pessoas? () sozinho () acompanhado
2.1 Com quantas pessoas você mora? R.
3. Você recebe auxílio-doença? () Não () Sim
4. Tem passe livre? () Não () Sim
5. Você se incomodaria em dizer qual é a sua renda individual? R.
6. E qual seria a sua Renda familiar? R.
7. Que pessoas sabem que você é portador do HIV/AIDS? (Riscar as opções declaradas)

R. familiares / amigos / colegas de trabalho/ninguém

8. Você mora em residência:

() Casa de alvenaria () Outro tipo de habitação. Qual?

() Água encanada () Usa água de poço () Outro tipo. Qual? () Bebe água filtrada

() Tem sistema de coleta de esgoto () Fossa () Vala a céu aberto () Tem sistema de coleta regular de lixo

RESULTADO DA ULTRA-SONOGRAFIA

PESO: _____Kg ALTURA: _____m IMC: _____ PESO referido: _____Kg ALTURA referida: _____m

DATA	Gordura SC/face	Gordura SC/braço	Gordura SC/abdome	Gordura visceral
___/___/___				
Aferição 1	_____cm	_____cm	_____cm	_____cm
Aferição 2	_____cm	_____cm	_____cm	_____cm
Média	_____cm	_____cm	_____cm	_____cm

Obs. ³: cm (centímetro); SC (subcutâneo)

ANEXO 4 - Questionário aplicado aos pacientes nas entrevistas subsequentes.

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
Questionário de avaliação subsequente

N° ____.

Identificação:

Nome do paciente: _____ Registro: _____

INFORMAÇÕES CLÍNICAS:

(Perguntar conversando-introduzindo o assunto com essas palavras sem mudar nada)

- 1) Você teve alguma doença ou algum problema de saúde que fez você procurar seu médico desde a última entrevista que fizemos? () não () sim
1.1 **(Se sim)** quais?

- 2) Bom! Agora vamos conversar sobre os remédios que você toma todo dia, aqueles pra combater o vírus, os anti-retrovirais. Eu queria saber se desde que você começou a tomar esses remédios, você notou alguma mudança na aparência do seu corpo, do tipo:

a) Aumento do tamanho da barriga? () Sim () Não

b) Afundamento das bochechas? () Sim () Não

c) Notou que braços e/ou pernas afinaram? () Sim () Não

As veias ficaram mais saltadas?

d) Perdeu gordura no bum-bum, nas nádegas? () Sim () Não

e) Aumento do tamanho dos seios? (Mulheres) () Sim () Não

Aumento de gordura nos mamilos? (Homens)

f) Aumentou a gordura na parte de trás (na nuca) ou da frente do pescoço? () Sim () Não

g) Notou aumento de gordura no tronco (no peito)? () Sim () Não

- 3) **incluindo posologia e data de início do uso** Quais são os anti-retrovirais que você toma todo dia?

3.1) A gente sabe como é difícil tomar remédio todo dia, nós estamos estudando a dificuldade que as pessoas têm para tomar essas medicações. Por isso, eu pediria a você que fosse o mais sincero(a) possível sobre o uso desses remédios. "Te pergunto": Você deixou de tomar alguma das doses ontem?

3.2) () Sim () Não

3.3) **(se sim)** Qual ou quais deles?

3.4) Você saberia dizer por que você não tomou o(s) antiviral (is), qual foi o motivo?

3.5) Seguindo no nesse mesmo assunto, você deixou de tomar algumas das doses nos últimos 7 dias a contar de ontem? () Sim () Não

3.6) **(se sim) 3.7)** Qual ou quais deles? R:

3.8) Você saberia dizer por que você não tomou o(s) antiviral (is), qual foi o motivo?

1. **(Semiologia cardiovascular).** Agora, vamos conversar um pouco sobre alguns hábitos seus e algumas doenças do coração

4.1 Você faz alguma atividade física?

Não Sim

4.1.1 **(se sim)** qual?

4.1.2 Quantas vezes por semana faz este exercício?

4.2 Você tem Diabetes?

Não Sim

4.2.1 **(se sim)** você faz Tratamento?

Não Sim

4.2.2 Que medicações você toma para tratar a diabetes?

R:

4.3 Você tem Hipertensão arterial – pressão alta?

Não Sim

4.3.1 **(se sim)** você faz Tratamento?

Não Sim

4.3.2 Que medicações você toma para tratar a hipertensão arterial?

R:

4.4 Você já foi diagnosticado e tratado para o infarto agudo do miocárdio?

Não Sim

4.5 Você tem na sua família, quero dizer pai, mãe, irmão(s) e Irmã(s), alguém diabético?

Não Sim

4.5.1 **(Se sim)** Quem? _____

4.6 Você tem na sua família, quero dizer pai, mãe, irmão(s) e Irmã(s), alguém com hipertensão arterial?

Não Sim

4.6.1 **(Se sim)** Quem? _____

4.7 Você fuma?

Não Sim

4.7.1 **(Se sim)** Quantos cigarros por dia? _____.

5. Agora, gostaria de saber se há alguma informação sobre a sua saúde.

5.1 Você tem alguma outra doença além daquelas que eu já te perguntei?

R:

5.2 Você toma alguma outra medicação rotineiramente além daquelas que eu já te perguntei?

R:

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E EXAME FÍSICO:

Peso: _____ kg Altura: _____ m PA: _____ mmHg

** Circunferência do braço: _____ ** Circunferência da cintura: _____

* Dobra cutânea tricipital: _____ * Dobra cutânea subescapular: _____

* Dobra cutânea bicipital: _____ * Dobra cutânea supraílica: _____

Obs.¹: * milímetros (mm); ** centímetros (cm)

RESULTADO DOS EXAMES LABORATORIAIS

Data da realização: / / . laboratório: () HUGG () CMS

CD4*: _____ CD8*: _____ CD4/CD8: _____ Carga viral: _____(cópias/ml)

Colesterol total § _____ HDL §: _____ LDL §: _____

VLDL §: _____ Triglicérides: _____ Glicose §: _____

Obs.²: * células/mm³; § mg/100ml

INFORMAÇÕES SOCIAIS: (Introduzir o assunto reafirmando o caráter confidencial das respostas)

Iremos fazer perguntas sobre sua casa, trabalho e renda. Tudo que você nos disser será extremamente confidencial, portanto voltamos a pedir o máximo de sinceridade para que possamos conhecer o perfil social das pessoas nessa pesquisa.

1. Você trabalha? () Não () Sim
2. Você mora sozinho ou com outras pessoas? () sozinho () acompanhado
 - 2.1 Com quantas pessoas você mora? R.
3. Você recebe auxílio-doença? () Não () Sim
4. Tem passe livre? () Não () Sim
5. Você se incomodaria em dizer qual é a sua renda individual? R.
6. E qual seria a sua Renda familiar? R.

7. Que pessoas sabem que você é portador do HIV/AIDS? (Riscar as opções declaradas) R. familiares / amigos / colegas de trabalho/ninguém

8. Você mora em residência: () Casa de alvenaria () Outro tipo de habitação. Qual?
 - () Água encanada () Usa água de poço () Outro tipo. Qual?
 - () Bebe água filtrada () Tem sistema de coleta de esgoto () Fossa () Vala a céu aberto
 - () Tem sistema de coleta regular de lixo

RESULTADO DA ULTRA-SONOGRAFIA

PESO: _____Kg ALTURA: _____m IMC: _____

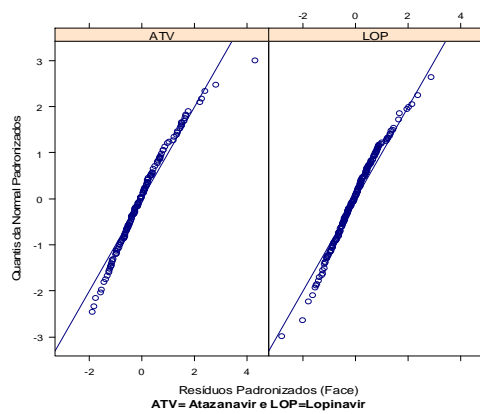
PESO referido: _____Kg ALTURA referida: _____m

DATA	Gordura SC/face	Gordura SC/braço	Gordura SC/abdome	Gordura visceral
___/___/___				
Aferição 1	_____cm	_____cm	_____cm	_____cm
Aferição 2	_____cm	_____cm	_____cm	_____cm
Média	_____cm	_____cm	_____cm	_____cm

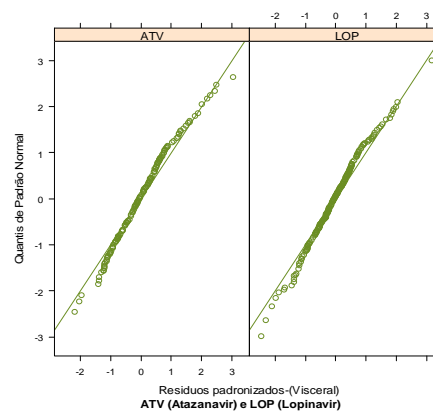
ANEXO 5 - Estudo gráfico dos resíduos dos modelos longitudinais das medidas ultrassonográficas.

ANEXO 5 - Estudo gráfico dos resíduos dos modelos longitudinais das medidas ultrassonográficas.

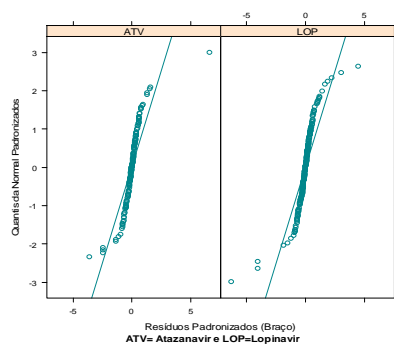
(a) face



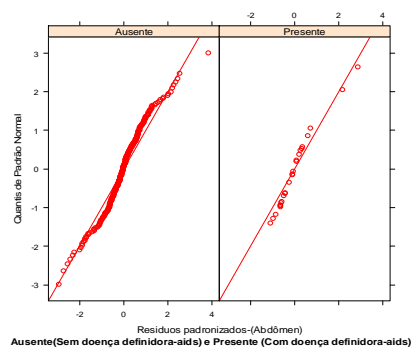
(b) visceral



(c) Braço (log10)



(d) abdômen



ANEXO 6 - Revisão do método estatístico de Modelo de regressão linear misto (efeitos fixos e aleatórios)

ANEXO 6 - Revisão do método estatístico

Optou-se por fazer uma análise longitudinal através de Modelo de regressão linear misto (efeitos fixos e aleatórios) das medidas repetidas do conteúdo de gordura dos compartimentos corporais, devido à possibilidade deste método modelar a correlação intra-grupo frequentemente presente neste tipo de dado(1).

É relevante lembrar que os dados longitudinais apresentam estrutura hierárquica, uma vez que as medidas repetidas são aninhadas dentro do indivíduo. Tal estrutura hierárquica faz com que possamos fazer a suposição de que as observações entre os indivíduos sejam independentes e que as aninhadas no indivíduo possuam a característica da dependência com erros correlacionados(2).

Portanto, os modelos de efeitos aleatórios permitem, não somente, descrever a tendência temporal levando em conta a correlação que existe entre medidas sucessivas, como também, estimar a variação na medida basal e a taxa de mudança ao longo do tempo(1, 2). Ao contrário, os modelos lineares usualmente utilizados para esses casos ignoram a existência de erros correlacionados porque trata as observações como independentes (3). Dessa forma, geram inferências imprecisas e, em especial, geram estimativas de erros-padrão dos coeficientes enviesados(4).

Este modelo assume que o padrão de alteração na resposta individual tem a mesma forma funcional para todos os indivíduos, mas que os indivíduos podem apresentar comportamento longitudinal diferente (3). Isso faz com que cada indivíduo tenha a sua própria curva de conteúdo de gordura especificada pelos coeficientes da regressão(2).

As estimativas do modelo foram calculadas pelo método de máxima verossimilhança restrita que obtém estimadores menos viciados que os estimadores obtidos por máxima verossimilhança.

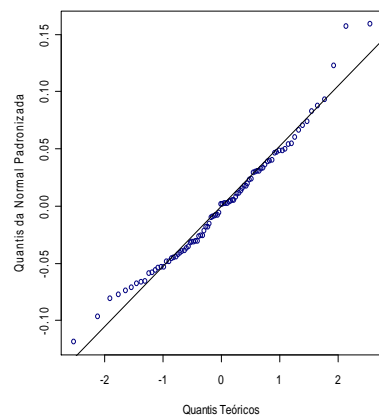
Referências

1. Pinheiro JC BD, editor. *Mixed effects models in S and S-Plus*. 2000.
2. Ker H-W WJ, Anderson C. . Application of linear mixed-effects models in longitudinal data: a case study. [cited 2011]; Available from: http://www.hiceducation.org/Edu_Proceedings/Hsiang-Wei%20Ker.pdf
3. Fausto MA, Carneiro M, Antunes CM, Pinto JA, Colosimo EA. [Mixed linear regression model for longitudinal data: application to an unbalanced anthropometric data set]. *Cad Saude Publica*. 2008;24(3):513-24.
4. Diggle PJ HP, Liang K-Y, Zeger SL. , editor. *Analysis of longitudinal data*. : Oxford University Press; 1994.

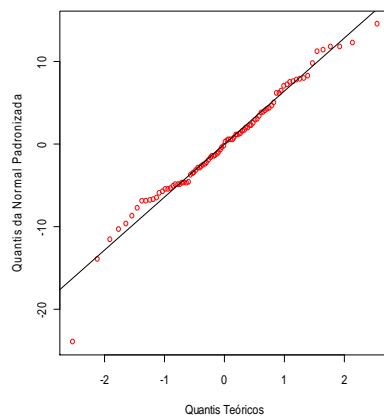
Anexo 7 - Estudo Gráfico de normalidade dos efeitos aleatórios (interceptos) dos modelos longitudinais ajustados para as medidas ultrassonográficas

Anexo 7 - Estudo Gráfico de normalidade dos efeitos aleatórios (interceptos) dos modelos longitudinais ajustados para as medidas ultrassonográficas.

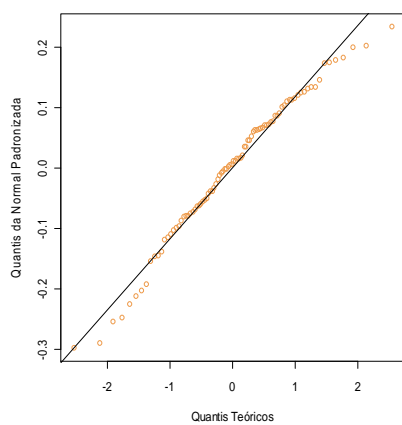
(a) Face



(b) abdominal



(c) Braço



(d) visceral

