

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA E
LIPODISTROFIA EM PACIENTES COM HIV/AIDS

Aluno: Paulo Ricardo de Alencastro

Orientadora: Prof. Dra. Sandra Costa Fuchs

Porto Alegre

2010

A368p **Alencastro, Paulo Ricardo de**

Prevalência e fatores de risco para síndrome metabólica e lipodistrofia em pacientes com HIV/AIDS / Paulo Ricardo de Alencastro ; orient. Sandra Costa Fuchs. - 2010.

148 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Síndrome Metabólica 2. Lipodistrofia 3. Prevalência 4.

Síndrome de imunodeficiência adquirida 5. Pacientes I. Fuchs, Sandra

Cristina Pereira Costa II. Título.

NLM: WD 214

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA E
LIPODISTROFIA EM PACIENTES COM HIV/AIDS

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para obtenção do título de Doutor.

Aluno: Paulo Ricardo de Alencastro

Orientadora: Prof. Dra. Sandra Costa Fuchs

Porto Alegre

2010

Agradecimentos

A todos que me honraram com seus conhecimentos, ensinamentos, histórias de vida, me proporcionando crescimento; e a todos que me deram o privilégio de poder ensinar, ouvir e compartilhar esse momento.

A professora Doutora Sandra Costa Fuchs, pelos ensinamentos, pelo exemplo, pela confiança, pelo apoio, pela paciência, pelo incentivo à minha atividade científica.

A professora Doutora Nêmora Tregnago Barcellos, pelo exemplo, pelo apoio e incentivo, pela confiança, pela paciência e pela presença constante e o coração aberto.

Ao professores Doutores Ajácio Brandão e Fernando Herz Wolff pela parceria, colaboração valiosa, pelo companheirismo e apoio.

À Dra. Maria Letícia Rodrigues Ikeda pelo apoio, por não desanimar nunca, pelo companheirismo e amizade eterna.

Aos colegas e funcionários do Serviço de Atenção e Terapêutica em HIV/AIDS do Hospital Sanatório Partenon da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, meu carinho especial à Sra. Tânia.

Aos estagiários Fernanda Bernardi, Leandro Lemos, Kelly Portolan, Laura Castro, Guilherme Sesin, Fernanda Schoenardie, pela competência e disponibilidade, pelo apoio, ajuda e parceria, pelos momentos agradáveis e pelos ensinamentos.

Ao Renato Oliveira pela organização, disponibilidade, ajuda, apoio, companheirismo, pelos ensinamentos e amizade eternos.

Ao Luciano Ferroni, professor, amigo e companheiro de trabalho.

Aos colegas e funcionários do Cardiolab, Fabiana Trevisol e Shana Grigoletti, e em especial à Flavia Ghizzoni pela disponibilidade e apoio.

A colega Patrícia Gineslaw de Oliveira, pelo exemplo de força e competência, pela amizade, companheirismo, apoio e incentivo desde o primeiro dia de aula.

A todos os amigos que apoiaram e acompanharam esse processo, muitas vezes à distância, em silêncio, mas sempre presentes ao meu lado.

Aos pacientes que participaram do estudo com tanta disposição e interesse. A eles o meu respeito e eterna gratidão.

Agradecimentos

À Seção Estadual de DST/AIDS pelo apoio, em especial à Rosangela, pela ajuda e suporte material.

Aos funcionários dos Laboratórios do Hospital Sanatório Partenon e Santa Helena, em especial a coletadora Iracema.

Aos funcionários do PPG em Medicina: Ciências Médicas, pela competência e disponibilidade.

À professora Ivana, pelo cuidado, carinho, pela paciência e determinação para manter mente e corpo sãos.

Aos colegas do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Saúde Pública pelo exemplo, experiências e solidariedade.

Ao GAPARS e ao SOMOS por me possibilitarem a visão e o conhecimento de um mundo livre, igual e colorido.

Pensamento

Meditação à beira de um poema

Podei a roseira no momento certo
e viajei muitos dias, aprendendo de vez
que se deve esperar biblicamente
pela hora das coisas.

Quando abri a janela, vi-a,
como nunca a vira
constelada,
os botões.

Alguns já com rosa- pálido
espiando entre as sépalas,
jóias vivas em pencas.

Minha dor nas costas,
meu desaponto com os limites do tempo,
o grande esforço para que me entendam
pulverizam-se diante do recorrente milagre.

Maravilhosas faziam-se
as cíclicas perecíveis rosas.
Ninguém me demoverá do que de repente soube

à margem dos edifícios da razão:

a misericórdia está intacta,
vagalhões de cobiça,

punhos fechados,

altissonantes iras,

nada impede ouro de corolas

e acreditai: perfumes.

Só porque é setembro.

(Adélia Prado)

Obrigado, Fabiano, pelo presente!

Dedicatória

Ao Luiz Felipe, sei que estás sempre comigo,
e à Lia (Elisabeth), a fonte que nunca seca,
meus pais,
sempre me orientaram em direção
ao conhecimento, à verdade e ao amor.

À Sonia, Adriana e Simone,
minhas musas,
parceiras,
pela ajuda, compreensão e amor.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE SIGLAS EMPREGADAS	13
RESUMO	14
1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DA LITERATURA:	20
I. SÍNDROME METABÓLICA	20
1. DEFINIÇÃO	20
2. PATOGÊNESE	22
3. SÍNDROME METABÓLICA E HIV/AIDS	23
3.1. PATOGÊNESE DA SÍNDROME METABÓLICA NO HIV/AIDS	24
3.2. PREVENÇÃO E MANEJO DA SÍNDROME METABÓLICA NO HIV/AIDS	25
3.2.1. ALTERAÇÕES DO ESTILO DE VIDA	26
3.2.2. TRATAMENTO DA RESISTÊNCIA À INSULINA E DO DIABETES MELLITUS TIPO 2	27
3.2.3. MANEJO DAS DISLIPIDEMIAS	27
3.3.4. MANEJO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL	28
3.3.5. ESTADOS PROTROMBÓTICOS	28
3.3.6. ESTADOS PROINFLAMATÓRIOS	28
II. LIPODISTROFIA	29
1. DEFINIÇÃO	29
2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	30
3. PREVALÊNCIA DE LIPODISTROFIA	32
4. PATOGÊNESE DA LIPODISTROFIA	32
5. PREVENÇÃO E MANEJO DA LIPODISTROFIA	34
5.1. EXERCÍCIOS E DIETA	34
5.2. MINIMIZAR EXPOSIÇÃO ÀS DROGAS	35
5.3. TRATAMENTO ESPECÍFICO	35
5.4. TRATAMENTO COSMÉTICO CORRETIVO	35
III. DOENÇA CARDIOVASCULAR	36
3. JUSTIFICATIVA	38

4. OBJETIVO GERAL	39
4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	40
6. ARTIGO 1 EM INGLÊS - Metabolic Syndrome prevalence and population attributable risk HIV/AIDS patients: comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI criteria	48
7. ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS - Prevalência de Síndrome Metabólica e Risco Atribuível aos seus componentes entre pacientes com HIV/AIDS: comparação entre os critérios de definição NCEP-ATPIII, IDF e AHA/NHLBI entre homens e mulheres	65
8. ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS - Fatores de risco para síndrome metabólica em pacientes com HIV	84
9. ARTIGO 3 EM PORTUGUÊS - Critérios Diagnósticos de Lipodistrofia em Pacientes Infectados pelo HIV	100
10. ARTIGO 4 EM PORTUGUÊS - Lipodistrofia em pacientes infectados pelo HIV: características associadas	117
CONCLUSÕES	133
ANEXOS	
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	135
QUESTIONÁRIO	137

LISTA DE FIGURAS**REVISÃO DA LITERATURA**

Figura 1: Manejo Farmacológico das Dislipidemias **28**

ARTIGO 1 EM INGLÊS

Figure 1. Age distribution of subjects with Metabolic Syndrome according to the AHA/NHLBI by sex among HAART users and naïve participants **61**

ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS

Figura 1. Distribuição etária de indivíduos com Síndrome Metabólica de acordo com a AHA/NHLBI por sexo entre os que usam TARV e naïve **80**

ARTIGO 3 EM PORTUGUÊS

Figura 1. Média das medidas objetivas de acordo com autopercepção das alterações de gordura corporal **112**

Figura 2: Prevalência de lipoatrofia e lipohipertrofia de acordo com sinais de autopercepção e/ou medidas antropométricas por sexo **115**

Figura 3. Prevalência de lipodistrofia por sexo **116**

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1: Definição de Síndrome Metabólica de acordo com diferentes critérios **22**

Tabela 2: Prevalência de SM e seus componentes em pacientes com HIV/AIDS em diferentes estudos **24**

Tabela 3: Métodos para acessar lipoatrofia e lipodistrofia em estudos mais recentes **31**

Tabela 4: Prevalência de lipodistrofia em estudos recentes **33**

ARTIGO 1 EM INGLÊS

Table 1. Characteristics of the HIV/AIDS patients **60**

Table 2. Prevalence of Metabolic Syndrome components according to different criteria by sex **62**

Table 3. Population Attributable Risk for components of Metabolic Syndrome according to defining criteria by sex **63**

Table 4. Estimate number of HIV/AIDS patients with Metabolic Syndrome in Brazil and its geographic regions by NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome criteria among men and women **64**

ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS

Tabela 1. Características dos pacientes com HIV/AIDS **79**

Tabela 2. Prevalência de Síndrome Metabólica e seus componentes de acordo com diferentes critérios por sexo **81**

Tabela 3. Risco atribuível à população para os componentes da síndrome metabólica de acordo com a definição de critérios por sexo **82**

Tabela 4. Estimativa do número de pacientes com HIV/AIDS com Síndrome Metabólica, no Brasil e suas regiões geográficas pelos critérios do NCEP-ATPIII, IDF e AHA/NHLBI entre homens e mulheres **83**

ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS

Tabela 1. Características dos pacientes infectados pelo HIV de acordo com sexo **97**

Tabela 2. Fatores de risco para síndrome metabólica (AHA/NHLBI) em homens infectados pelo HIV **98**

Tabela 3. Fatores de risco para síndrome metabólica (AHA/NHLBI) em mulheres infectadas pelo HIV **99**

ARTIGO 3 EM PORTUGUÊS

Tabela 1. Características dos pacientes infectados pelo HIV de acordo com sexo	111
Tabela 2. Prevalência de sinais de lipoatrofia e lipohipertrofia de acordo com autopercepção por sexo	113
Tabela 3. Medidas antropométricas relacionadas à lipoatrofia e lipohipertrofia e prevalência do número de sinais de lipoatrofia e lipohipertrofia presentes por sexo	114

ARTIGO 4 EM PORTUGUÊS

Tabela 1. Características dos pacientes infectados pelo HIV de acordo com uso TARV	128
Tabela 2. Fatores de risco para alterações lipodistróficas em pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV	129
Tabela 3. Fatores de risco para alterações lipodistróficas em pacientes infectados pelo HIV sem uso de TARV	130
Tabela 4. Perfil metabólico (média \pm EP) de pacientes infectados pelo HIV com alterações lipodistróficas	131
Tabela 5. Regressão de Poisson Modificada para fatores de risco associados à Lipohipertrofia, Lipoatrofia e Lipodistrofia	132

LISTA ABREVIATURAS:

HIV – Human Immunodeficiency Virus – Vírus da Imunodeficiência Humana
AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TARV – Terapia Antirretroviral Potente
SM – Síndrome Metabólica
DCV – Doença Cardiovascular
DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2
ARV – Antirretroviral
IP – Inibidores da Protease
ITRN – Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRNN - Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos
HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy
CCR5 - chemokine receptor type 5
HDL-Colesterol – High Density Lipoprotein - lipoproteínas de alta densidade
OMS – Organização Mundial de Saúde
EGIR – European Group for the Study of Insulin Resistance
NCEP-ATPIII – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
AACE – American Association of Clinical Endocrinology
IDF – International Diabetes Federation
AHA/NHLBI - American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute
VLDL-Colesterol – Very Low Density Lipoprotein - lipoproteínas de muito baixa densidade
LDL-colesterol – Low Density Lipoprotein - lipoproteínas de baixa densidade
TG - triglicerídeos
MAP – proteína ativadora pelo mitógeno
NFHL – Nutrition For Healthy Living
EUA – Estados Unidos da América
IMC – Índice de Massa Corporal
Min/sem – minutos por semana
PAI-1 - inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1
ATHENA - AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands
DNA polimerase – polimerase do ácido desoxirribonucléico
DEXA - absorptometria por dupla emissão de raios-X
TC - tomografia computadorizada
RNM - ressonância magnética
HOPS - HIV Outpatient Study
FRAM - Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection
LAP - lipoatrofia periférica
LHC - lipohipertrofia central
D4T – Estavudina
CRABP-1 (SREBP-1) – Proteína ligadora do ácido retinóico citoplasmático tipo 1
PPAR gama – Receptor ativador da proliferação do peroxizone tipo gama
Cel/mm³ – células por milímetro cúbico
CD4 – Linfócitos tipo CD4
mmHg – milímetros de mercúrio
mg/dL – miligramas por decilitro
HCV – vírus da hepatite C
D:A:D - Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs

RESUMO

Estima-se que até dezembro de 2008, havia 33,4 milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo, sendo 2,7 milhões de casos novos de infecção e 2,0 milhões o número de mortes por AIDS naquele ano. O Brasil é um dos países do mundo com maior número de casos de AIDS notificados.

O início da terapia antirretroviral altamente potente (TARV) em pacientes infectados pelo HIV/AIDS aumentou consideravelmente a duração e a qualidade de vida, porém a redução da morbidade e mortalidade se acompanharam de aumento na prevalência de doenças crônicas. Síndrome metabólica e lipodistrofia, por exemplo, são prevalentes em pessoas infectadas pelo HIV e se acompanham de alterações metabólicas complexas e redistribuição de gordura corporal, ambas associadas com aumento de risco cardiovascular e prevalência de diabetes mellitus tipo 2.

As diferenças nas taxas de prevalência da SM e no risco atribuível aos seus componentes são atribuídas às alterações nos pontos de corte dos seus componentes. Esses têm sido amplamente investigados, mas raramente na população infectada pelo HIV ou comparadas com a população geral. Além disso, alguns componentes da SM são particularmente vulneráveis aos efeitos da terapia antirretroviral altamente ativa (TARV). Da mesma forma, a prevalência de lipodistrofia varia de 2 a 84% e tal amplitude decorre de diferenças entre populações e da ausência de critérios diagnósticos padronizados.

Estudo transversal foi realizado em pacientes infectados pelo HIV, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, que buscavam confirmação diagnóstica ou tratamento no serviço de referência para HIV/AIDS, da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, no período de Junho de 2006 a Dezembro de 2008. Foram excluídos pacientes com retardo mental, em regime de restrição de liberdade e gestantes. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética das instituições e todos os pacientes assinaram consentimento informado.

Esta tese é apresentada no formato de quatro artigos. Nos dois primeiros, avaliamos a prevalência de síndrome metabólica, o risco atribuível a cada

componente e fatores de risco para SM. No terceiro artigo, avaliaram-se critérios diagnósticos para lipodistrofia, lipohipertrofia e lipoatrofia, bem como suas prevalências, e no quarto artigo, os fatores de risco para lipodistrofia.

O artigo número 1 dessa tese verificou a prevalência de síndrome metabólica de acordo com os critérios do *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP-ATPIII), *International Diabetes Federation* (IDF) e da *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) e investigou o impacto de seus componentes sobre as taxas de prevalência entre adultos infectados pelo HIV. Também foram estimadas as populações infectadas pelo HIV com síndrome metabólica de acordo com as regiões brasileiras. O critério da AHA/NHLBI representou a maior prevalência de síndrome metabólica do que as observadas pelo NCEP-ATPIII e IDF. Entre os homens, destaca-se o risco atribuível na população para circunferência da cintura, que explicou 80% da prevalência de SM pelo critério da AHA/NHLBI, enquanto os triglicerídeos representaram o maior impacto sobre a prevalência de síndrome metabólica de acordo com todos os critérios, independentemente da idade, cor da pele e uso de TARV. Para as mulheres, a circunferência da cintura explicou, pelo menos 80% de prevalência de síndrome metabólica de acordo com o NCEP-ATPIII e AHA/NHLBI, enquanto que para a definição da IDF impactos semelhantes foram detectados para os componentes HDL-colesterol, triglicerídeos, pressão arterial. As regiões sul e sudeste apresentaram a maior população de indivíduos infectados pelo HIV com SM.

No artigo número 2, identificaram-se características associadas à prevalência de síndrome metabólica, separadamente para homens e mulheres. Em ambos os casos, idade e índice de massa corporal associaram-se direta e independentemente com SM em pacientes infectados pelo HIV. O efeito do uso de TARV sobre a prevalência de SM pode ser confirmado para os homens, mas não para as mulheres, mas após o controle de confundidores tornou evidente o aumento na prevalência de SM com o uso de IP. Nesse estudo homens com maior escolaridade apresentaram maior risco de desenvolver SM, assim como aqueles que não praticavam atividade física, condições associadas à obesidade e aumento da resistência à insulina.

Na prática clínica, o diagnóstico de lipodistrofia baseia-se em alterações na distribuição de gordura corporal com ou sem confirmação médica, medidas objetivas de circunferências e pregas, ou na quantificação de adiposidade através de métodos de imagem. Poucos estudos avaliaram essas alterações em pessoas sem infecção pelo HIV, tentando discriminar o aumento na gordura corporal associado ao envelhecimento, assim como aquele decorrente de melhora clínica após início da TARV, e há poucos estudos no Brasil que avaliaram prevalência e fatores de risco associados à lipodistrofia em portadores de HIV.

O terceiro artigo avaliou critérios diagnósticos de lipodistrofia, comparando autorrelato de sinais com medidas objetivas e estimando diferenças entre homens e mulheres infectados pelo HIV, através de prevalências, médias ou percentis. Identificaram-se prevalências elevadas de sinais autorreferidos, ao quais se associaram significativamente com medidas objetivas. Caracterizando-se lipoatrofia e lipohipertrofia pela presença de pelo menos dois sinais autorreferidos ou medidas objetivas anormais, e lipodistrofia pela presença de hipertrofia ou atrofia, lipoatrofia foi mais prevalente entre os homens e lipohipertrofia entre as mulheres.

No quarto artigo, de um modo geral, confirmou-se que os pacientes que fazem uso de TARV são diferentes dos que ainda não utilizaram antirretrovirais. Nos pacientes em uso de TARV, lipohipertrofia associou-se com sexo feminino, IMC e tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, enquanto nos sem tratamento associou-se com o IMC e inversamente com os níveis de CD4 abaixo de 350. Alterações no IMC associadas à lipohipertrofia podem ser resultantes da melhora do quadro de imunossupressão e o retorno do apetite à normalidade. A lipoatrofia esteve associada com cor da pele não branca, e maior tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV. O IMC atuou como um fator de proteção em relação à lipoatrofia. Supõe-se que indivíduos com IMC elevado teriam maiores depósitos de gordura o que retardaria ou tornaria menos pronunciada a diminuição de gordura corporal. Embora a lipodistrofia pareça mais comum nos indivíduos que fazem uso de TARV, neste estudo também foram acometidos pacientes não expostos à TARV, fato já descrito por outros autores,

sendo que a cor da pele não branca, o tabagismo, os níveis mais baixos de células CD4 e o IMC estiveram associados a alguma alteração de lipodistrofia em pacientes sem uso de TARV.

Concluindo, esses quatro artigos apresentam o perfil metabólico de risco, sua prevalência, e os componentes da síndrome metabólica que podem ter impacto marcante na prevalência de doenças crônicas. O perfil de risco deve ter maior impacto nas regiões sul e sudeste, as quais apresentaram maior população de indivíduos infectados pelo HIV com SM.

Níveis mais elevados de alterações metabólicas, principalmente em pacientes em uso de TARV estão associados ao aumento de doenças cardiovasculares. Faz-se necessária a padronização de critérios diagnósticos de lipodistrofia para que resultados em diferentes centros e estados possam ser comparados. Na presença de lipodistrofia, lipohipertrofia ou lipoatrofia, o acompanhamento laboratorial freqüente torna-se necessário, uma vez que uso de TARV é indispensável para aumentar expectativa de vida e diminuir a morbimortalidade desses pacientes. Apesar da fisiopatogenia da síndrome metabólica e da lipodistrofia não estarem plenamente estabelecidas para pacientes infectados pelo HIV, a antecipação do risco e o diagnóstico precoce devem fazer parte do acompanhamento clínico, visando à instituição de medidas que possam retardar sua instalação e reduzir as repercussões sobre o desenvolvimento de doença cardiovascular.

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA E LIPODISTROFIA EM PACIENTES COM HIV/AIDS

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que até dezembro de 2008, havia 33,4 milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo, sendo 2,7 milhões de casos novos de infecção e 2,0 milhões o número de mortes por AIDS naquele ano [1]. O Brasil é um dos países do mundo com maior número de casos de AIDS notificados e o Rio Grande do Sul ocupa o terceiro lugar em notificações acumuladas desde o início da epidemia (42.003 casos) [2].

Com o surgimento da epidemia de HIV/AIDS, o Hospital Sanatório Partenon associou a luta contra a Tuberculose à luta contra a AIDS a partir de 1983, quando foi diagnosticado o primeiro caso da doença nesse serviço, no estado. Em 1997, foi inaugurado o Hospital-Dia e, em 2000, o Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) e o ambulatório (SAE) constituindo o Serviço de Atenção e Terapêutica em HIV/AIDS (SAT), desenvolvendo ações tanto para a promoção da saúde e prevenção à Tuberculose e AIDS, quanto o diagnóstico, tratamento, ensino e pesquisa voltados para essas doenças. Atualmente cerca de 6.500 pacientes encontram-se cadastrados com cerca de 3.000 pacientes ativos.

A introdução da terapia antirretroviral foi um marco no controle da viremia e na redução da morbimortalidade pelo HIV. Contudo, têm sido relatados efeitos adversos freqüentes, envolvendo a distribuição de gordura corporal (lipodistrofia) e alterações metabólicas [3]. À medida que os portadores de infecção pelo HIV sobrevivem e mantêm-se em tratamento por períodos cada vez mais prolongados, eleva-se o risco de desenvolvimento de doenças não transmissíveis, particularmente doenças cardiovasculares [3-5].

O início da terapia antirretroviral altamente potente (TARV) para pacientes infectados com HIV/AIDS aumentou consideravelmente a duração e a qualidade de vida dos mesmos, porém, a redução da morbidade e da mortalidade se acompanhou do aumento da prevalência de patologias

crônicas. Síndrome metabólica e lipodistrofia, por exemplo, apresentam um quadro clínico composto por alterações endócrino-metabólicas complexas que podem estar associadas a aumento de risco cardiovascular [6].

Síndrome Metabólica (SM) caracteriza-se pela presença de hiperinsulinemia ou resistência à insulina, intolerância à glicose, obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial [3, 7-9], além de risco para doenças cardiovasculares (DCV) está associada ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [9-12] ocorrendo em 23,7% a 26,6% dos adultos da América do Norte [7, 13].

A lipodistrofia caracteriza-se por dislipidemia, adiposidade visceral e perda da gordura subcutânea abdominal e periférica. As alterações de redistribuição de gordura são variáveis, mas geralmente detectadas pela deposição de gordura no abdômen, mamas e tecido adiposo visceral, e/ou aparecimento de giba, além de diminuição de gordura na face, braços, pernas e glúteos [3, 5, 14] e está associada ao uso de antirretrovirais (ARV), principalmente os inibidores de protease (IP) [15]. A prevalência da lipodistrofia varia de 18 a 83% dependendo do critério utilizado para sua detecção [16]. Estudo brasileiro, utilizando a autopercepção dos pacientes sobre alterações da gordura corporal, revelou a prevalência de alterações corporais compatíveis com lipodistrofia em 65% dos pacientes infectados pelo HIV, tendo sido relacionada ao uso de antirretrovirais [17]. Não há consenso sobre a forma de diagnóstico da lipodistrofia, mas os critérios mais utilizados são essencialmente clínicos e incluem o relato do paciente sobre alterações de distribuição de gordura corporal associado à confirmação pela inspeção do médico [6].

No Brasil, assim como em outros países, há muito poucos estudos populacionais que avaliaram a prevalência de síndrome metabólica [18], mas número particularmente reduzido em portadores de HIV [19]. Lipodistrofia acomete predominantemente portadores de HIV/AIDS, é agravada pelo uso de alguns antirretrovirais e há muito pouca informação que permita comparar estudos, iniciando pelo próprio diagnóstico.

2. REVISÃO DA LITERATURA:

O número elevado de pacientes infectados pelo HIV, crescente entre usuários de drogas e a disponibilidade limitada de medicamentos antirretrovirais e recursos caracterizam o vulto do problema para instituições públicas. A eficácia da terapia antirretroviral tem sido demonstrada em vários ensaios clínicos [3] e é o tratamento de escolha para reduzir a viremia e preservar ou recuperar o sistema imunológico [3, 20]. As opções terapêuticas diante de um vírus capaz de desenvolver resistência a múltiplas drogas e a ausência de vacina representam entraves ao controle da epidemia.

O arsenal terapêutico antirretroviral atual consiste de seis classes de medicamentos: a) inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), b) inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), c) inibidores da protease (IP), d) inibidores de entrada ou de fusão, e) inibidores do co-receptor CCR5 e f) inibidores da integrase.

A terapia com múltiplas combinações de drogas antirretrovirais é conhecida como Terapia Antirretroviral Potente (TARV), o equivalente para HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) em língua inglesa, não cura a infecção e deve ser administrada por toda a vida [5]. Embora a introdução da terapia antirretroviral tenha sido um marco no controle da viremia e da redução da morbimortalidade pelo HIV, têm sido relatados efeitos adversos freqüentes, envolvendo a distribuição de gordura corporal (lipodistrofia) e alterações metabólicas [3]. À medida que os portadores de infecção pelo HIV sobrevivem e mantêm-se em tratamento por períodos cada vez mais prolongados, elevam-se o risco de desenvolvimento de doenças não transmissíveis, particularmente doenças cardiovasculares [3-5].

I. SÍNDROME METABÓLICA

1. DEFINIÇÃO

Em 1988, Reaven [21] descreveu a síndrome X, associando a resistência insulínica à hiperglicemia, hipertensão, colesterol-HDL baixo e triglicerídeos

elevados. Mas, somente em 1998 foi proposto o reconhecimento internacional de SM, caracterizado por critérios adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [22]. Seguiram-se definições da *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR), em 1999 [23]; do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) [24], de 2001; da *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) [25], de 2002; e da *International Diabetes Federation* (IDF) [9, 26], de 2004 (Tabela 1). Todas as definições incluem alterações de tolerância à glicose e/ou resistência à insulina, obesidade (não incluída na definição da AACE), hipertensão arterial (HA) e dislipidemia, diferindo em relação aos componentes essenciais, à combinação dos critérios e aos pontos de corte para cada componente, o que dificulta a comparação da prevalência entre as diferentes populações. A IDF [9, 26] redefiniu padrões para SM, estabelecendo novos pontos de corte ao enfatizar a obesidade central como componente obrigatório e definir medidas de cintura abdominal de acordo com diferentes grupos étnicos; sendo os parâmetros para os indivíduos das Américas do Sul e Central estabelecidos pelos mesmos parâmetros dos indivíduos sul-asiáticos. A definição do NCEP-ATP III é a recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica [18] e pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes [27]; e, em 2005, a *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) manteve os critérios do NCEP-ATPIII apenas estabelecendo novo ponto de corte para a glicemia e também aceitando o uso concomitante de medicamentos [28]. Recentemente, representantes da IDF e AHA/NHLBI [29] reuniram-se numa tentativa de resolver as diferenças entre as definições de síndrome metabólica. Concordaram que a obesidade abdominal não seria um pré-requisito para o diagnóstico, mas um dos seus cinco componentes, sendo que a presença de 3 ou mais fatores constitui o diagnóstico de SM. Os pontos de corte, para os cinco componentes, são os mesmos válidos para a definição do IDF.

Tabela 1: Definição de Síndrome Metabólica de acordo com diferentes critérios.

Característica	OMS 1998	EGIR 1999	NCEP- ATPIII 2001	AACE 2002	IDF 2004
Hipertensão	PA \geq 160/90	PA \geq 140/80 ou uso de anti-HAS	PA \geq 130/85	PA > 130/85	PA \geq 130/85 ou tratamento
Dislipidemia	TG \geq 150	TG > 178 ou tratamento	TG \geq 150	TG > 150	TG \geq 150 ou tratamento
Dislipidemia	HDL-C < 35 H HDL-C < 39 M	HDL-C < 40 ou tratamento	HDL-C < 40 H HDL-C < 50 M	HDL-C < 40 H HDL-C < 50 M	HDL-C < 40 H HDL-C < 50 M ou tratamento
Obesidade	IMC > 30 e/ou RCQ > 0,90 H RCQ > 0,85 M	CA \geq 94 H CA \geq 80 M	CA \geq 102 H CA \geq 88 M	Não incluída.	A circunferência depende da etnia.
Hiperglicemia	DM2 ou IG no TOTG	GJ \geq 110	GJ \geq 110	GJ 110- 125 ou TOTG > 140	GJ \geq 100 ou DM2 ou tratamento
Outros	Microalbuminúria \geq 20mcg/min	Hiperinsulinemia			
Diagnóstico SM	DM2 ou IG ou RI + 2 fatores	RI + 2 fatores	3 fatores	Não estabelece	Obesidade abdominal + 2 fatores

H: homens; M: mulheres; PA: pressão arterial em mmHg; anti-HAS: antihipertensivos; TG: triglicerídeos em mg/dl; HDL-C: colesterol HDL em mg/dl; IMC: índice de massa corporal em kg/m²; RCQ: razão cintura-quadril; CA: circunferência abdominal cm; GJ: glicemia em jejum em mg/dl; DM2: diabetes mellitus tipo 2; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; RI: resistência à insulina; IG: intolerância à glicose.

2. PATOGÊNESE

A resistência à insulina é a hipótese fisiopatológica mais aceita como causa de SM [30], à semelhança do DM2. O excesso de ácidos graxos circulantes derivados do tecido adiposo visceral, no fígado, leva ao aumento na produção de glicose, triglicerídeos e lipoproteína de muita baixa densidade (VLDL), associando-se a redução no HDL-colesterol e elevação na lipoproteína de baixa densidade (LDL), principalmente na partícula pequena e densa. A sensibilidade à insulina no tecido muscular também é reduzida pelo excesso de ácidos graxos, inibindo a captação de glicose e a via não-oxidativa do metabolismo da glicose, resultando em hiperinsulinemia. Todo esse processo está relacionado ao desenvolvimento de alterações da tolerância à glicose, hipertensão arterial, dislipidemia, estados pró-inflamatório e pró-trombótico e disfunção endotelial. Outros estudos demonstram um defeito na fosforilação oxidativa mitocondrial relacionado ao acúmulo de triglicerídeos e outras moléculas lipídicas no músculo [31, 32].

Grundy et al [33], pelo NCEP-ATPIII, considera que a patogênese da SM parece ter 3 potenciais categorias etiológicas: obesidade e distúrbios do tecido adiposo; resistência à insulina; e uma constelação de fatores independentes que mediam fatores específicos da SM. Outros fatores como envelhecimento, estado pró-inflamatório, alterações hormonais, perfil genético, e inatividade física têm sido implicados como contribuintes da SM [9, 33].

A obesidade é considerada o fator principal para o aumento da prevalência da SM segundo o NCEP-ATPIII [33] e o IDF [9] e vários outros autores [12, 34, 35]. A obesidade contribui para hipertensão, níveis elevados de colesterol, baixo HDL-colesterol, e hiperglicemia e isto se associa com alto risco cardiovascular. Muitos investigadores consideram a resistência à insulina com maior prioridade do que a obesidade na patogênese [21, 30, 36] e que, a resistência à insulina ou a hiperinsulinemia, ocasionaria outros fatores de risco metabólicos. Porém, a resistência à insulina geralmente surge com o aumento da gordura corporal, sugerindo que esteja associada à obesidade. A idade avançada provavelmente afeta todos os níveis da patogenia da SM, o que explica o aumento da prevalência de SM à medida que aumenta a idade [7]. Mais recentemente um estado pró-inflamatório tem sido implicado diretamente na causa de resistência à insulina, bem como na aterogênese. E muitos fatores endócrinos estão ligados a alterações da distribuição da gordura corporal tornando a patogênese da SM complexa e cheia de oportunidades para futuras pesquisas nessa área [33]. Já Miranda et al [8], relata que a patogênese da SM envolve o metabolismo da glicose e das gorduras e uma variedade de citocinas e hormônios derivados dos adipócitos [8].

3. SÍNDROME METABÓLICA E HIV/AIDS

Os componentes da síndrome metabólica têm sido reconhecidos em pacientes com HIV/AIDS [37] e a prevalência varia de 14 a 24%, dependendo do critério diagnóstico e da população estudada [37-42] (Tabela 2). Em 2002, dois estudos na Itália, encontraram altas prevalências de SM, sendo 39,8% no estudo de Bruno et al [41] que utilizou o critério do *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) [23] e 45,4% no estudo de Gazzaruso et al [42], que utilizou o critério do NCEP-ATPIII. Mais recentemente, Jericó et al

[40], em 2005, encontrou que 17% dos pacientes de Barcelona tinham SM pelo critério do NCEP-ATPIII, sendo que a maioria era composta por homens, e a prevalência aumentava com o aumento da idade e pelo uso de inibidores da protease (IP) em algum momento do tratamento. Jacobson et al [37], em 2006, encontrou 24% de SM pelo critério do NCEP-ATPIII em pacientes com HIV/AIDS participantes do estudo *Nutrition For Healthy Living* (NFHL) realizado nos Estados Unidos (Boston e Rhode Island) e não encontrou relação com uso de antirretrovirais. Samaras et al [38], em um estudo multicêntrico internacional, em 2007, encontrou 14% de SM pelo critério da IDF e 18% de SM pelo critério do NCEP-ATPIII, sendo mais comum entre os pacientes que estavam em uso de IP. Bonfanti et al [39], em um estudo multicêntrico italiano em 2007, encontrou 22,1% de SM pelo critério da IDF e 20,8% de SM pelo critério do NCEP-ATPIII apresentando relação com a idade e não apresentando diferenças entre o uso ou não de terapia antirretroviral.

Tabela 2: Prevalência de SM e seus componentes em pacientes com HIV/AIDS em diferentes estudos.

	Jerico 2005 [40]	Jacobson 2006 [37]	Bonfanti 2007 [39]		Samaras 2007 [38]	
	NCEP	NCEP	NCEP	IDF	NCEP	IDF
N	710	477	1263		788	
IDADE	41,9 (9,2)	43 (7)	43,2 (9,2)			
HOMENS	71,9	72,5	71,8		84,1	
PREV. SM	17	24	20,8	22,1	18	14
OBESIDADE	21,7	25	14,2			
HAS	26,3	33	35,9			
HDL BAIXO	35,6	54	44,9			
TRIGL. ALTO	43,1	47	50,4			
GLICEMIA	11,5	4	12,7			

Idade: Média (DP); Demais %

Recentemente, em 2009, Hansen et al [43], na Dinamarca, encontrou 27% de pacientes com SM pelo critério do NCEP-ATPIII, sendo a maioria homens, brancos em uso de ARV; e Squillace et al [44], em Modena na Itália, encontrou 24,4% de SM pelo critério do NCEP-ATPIII.

3.1. PATOGÊNESE DA SÍNDROME METABÓLICA NO HIV/AIDS

Os componentes da síndrome metabólica têm sido reconhecidos em pacientes com HIV/AIDS, mesmo naqueles sem uso de TARV, tanto nos com doença avançada bem como em pacientes assintomáticos [45, 46]. Embora a etiologia

não seja conhecida, o uso de TARV tem sido implicado como agente causal em alguns estudos.

A resistência à insulina tem um papel determinante na patogênese da síndrome metabólica relacionada ao HIV/AIDS e é mais frequentemente detectada entre os pacientes em uso de TARV [3, 47-53]. A associação entre uso de antirretrovirais e SM decorre das alterações metabólicas e funcionais dos antirretrovirais que são componentes dos vários critérios diagnósticos da SM [3, 54].

Entretanto, em alguns estudos, não tem sido encontrada uma prevalência elevada de SM nos pacientes com HIV/AIDS [38, 40] e o verdadeiro impacto da infecção pelo HIV para uma condição de alta prevalência na população em geral (a SM) não foi ainda determinado. Poucos estudos estão disponíveis em indivíduos infectados pelo HIV que não realizam tratamento antirretroviral; não estando claro, até o momento, se os antirretrovirais ou a infecção pelo HIV per se exercem um papel determinante no desenvolvimento da SM [39, 55-57]. Bonfanti et al [39] encontrou prevalências similares entre o grupo que utilizou ARV e o grupo que não usou (21% e 20,8%).

3.2. PREVENÇÃO E MANEJO DA SÍNDROME METABÓLICA NO HIV/AIDS

A prevenção e o manejo de distúrbios metabólicos tem sido o maior desafio dos médicos que tratam pacientes infectados pelo HIV [15, 58, 59] uma vez que a prevalência de alterações metabólicas tem aumentado nos últimos anos em conjunto com a introdução da terapia antirretroviral [15, 59, 60] e irá continuar aumentando ao longo dos próximos anos à medida que as pessoas estão vivendo cada vez mais.

Prevenir e tratar doenças metabólicas nos pacientes com infecção pelo HIV envolve o uso de múltiplas medicações, o que aumenta o risco de adesão subótima e pode comprometer os benefícios da TARV. Além disso, a possibilidade de interações medicamentosas deve ser considerada antes de se introduzir qualquer tratamento.

Existem poucos ensaios clínicos randomizados de tratamento das doenças metabólicas associadas ao HIV e, por isso o manejo deve ser extrapolado dos consensos de tratamento para a população em geral [9, 12, 61-63]. Apenas recentemente foram desenvolvidos consensos para avaliar e tratar as alterações metabólicas nos pacientes infectados com HIV [58, 64].

Todos os pacientes com HIV devem ser avaliados em relação à história de doenças metabólicas, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão arterial e alterações corporais em intervalos regulares. Deve-se calcular o risco cardiovascular de doença isquêmica em 10 anos e avaliar a função renal [58, 64].

Como a maior parte dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da SM permanecem desconhecidos, o tratamento específico da SM, apesar da grande necessidade, ainda não está disponível, sendo dessa maneira necessário o controle individual dos componentes da síndrome incluindo obesidade, dislipidemia, alterações da glicemia e pressão arterial elevada para que o impacto desses fatores seja reduzido e as conseqüências, a longo prazo, minimizadas.

3.2.1. ALTERAÇÕES DO ESTILO DE VIDA

A interrupção do tabagismo reduz o risco de doenças cardiovasculares e câncer e deve ser priorizado para todos os pacientes [12, 58]. A redução do peso e prática de atividade física são alterações primordiais nas alterações do estilo de vida [12]. Orientações dietéticas podem reduzir a dislipidemia e a obesidade e deveriam ser baseadas na redução de gorduras e colesterol e aumento da ingestão de vegetais e alimentos ricos em fibras, restrição moderada de calorias, além da redução do sal [9, 58, 64]. Faz parte da recomendação, a prática de atividade física, incluindo 30 minutos de atividades moderadas a intensas, por pelo menos 5 dias por semana [9, 58]. O NCEP-ATPIII [33] e o IDF [9] recomendam que o primeiro objetivo seja combater a obesidade através da redução do peso e do aumento da atividade física.

3.2.2. TRATAMENTO DA RESISTÊNCIA À INSULINA E DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

A resistência à insulina também deve ser um alvo da terapia [33]. Tanto a tolerância à glicose diminuída como a glicemia de jejum alterada aumentam o risco em quatro a seis vezes de desenvolver DCV e DM2. Esses pacientes devem ser encorajados a alterações do estilo de vida, redução do índice de massa corporal (IMC) [9, 65, 66], e dos demais fatores de risco para DCV [58, 64, 67, 68]. Existem várias intervenções medicamentosas testadas e que auxiliam no controle glicêmico e do DM2, como o uso dos moduladores da resistência à insulina, tais como a metformina e as tiazolidinedionas [9, 58, 69]. As tiazolidinedionas reduzem a resistência à insulina, agindo principalmente no tecido adiposo, reduzindo a secreção de substâncias que contribuem na patofisiologia da SM, como os ácidos graxos livres e as adipocitocinas [70].

3.2.3. MANEJO DAS DISLIPIDEMIAS

Níveis elevados de LDL-colesterol aumentam o risco de doença cardiovascular, bem como níveis baixos de HDL-colesterol, e devem ser revertidos [9, 71]. O risco cardiovascular relacionado à hipertrigliceridemia não está bem definido, assim como se existem benefícios com a redução dos seus níveis. Em pacientes portadores do HIV, em uso de antirretrovirais, assim como na população em geral, uma dieta saudável, exercícios físicos [9] e a manutenção do peso adequado pode reduzir as dislipidemias, e se o conjunto dessas medidas não for efetivo, pode-se considerar a troca de ARV e o uso de medicações redutoras de lipídios em pacientes em alto risco para DCV. O uso de estatinas deve ser criterioso devido à possível interação medicamentosa. As estatinas são recomendadas para início de terapia quando LDL-colesterol estiver elevado [9, 33, 58]. Quando houver associação de LDL-colesterol com triglicérides elevados deve-se iniciar com os fibratos [9, 58, 64, 72, 73]. (Figura 1).

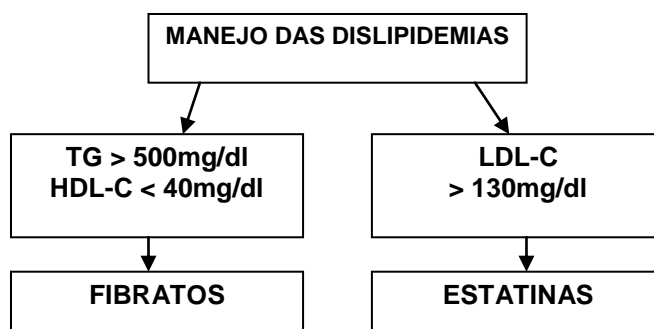


Figura 1: Manejo Farmacológico das Dislipidemias.

3.3.4. MANEJO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

As duas principais intervenções são alterações do estilo de vida, especialmente redução do IMC nos obesos, e o uso de anti-hipertensivos [33, 64, 74]. Observar possíveis interações medicamentosas. Diuréticos e β -bloqueadores em altas doses podem agravar a resistência à insulina e as dislipidemias. Em pacientes com diabetes os agentes de escolha são da classe dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina [9].

3.3.5. ESTADOS PRÓ-TROMBÓTICOS

Não existem drogas que atuem no inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) e fibrinogênio. Uma alternativa seria o uso de antiplaquetários, como a aspirina, que tem sido utilizada quando o risco para DCV é maior do que 10% em 10 anos [33].

3.3.6. ESTADOS PRÓ-INFLAMATÓRIOS

Existe um grande interesse em drogas que reduzam o estado pró-inflamatório. Várias drogas redutoras de lipídeos diminuem os níveis de proteína C reativa, o que pode refletir numa ação anti-inflamatória [33].

II. LIPODISTROFIA

1. DEFINIÇÃO

A lipodistrofia caracteriza-se por dislipidemia, adiposidade visceral e perda da gordura subcutânea abdominal e periférica. As alterações de redistribuição de gordura são variáveis, mas geralmente detectadas pela deposição de gordura no abdômen, mamas e tecido adiposo visceral, e/ou aparecimento de giba, além de diminuição de gordura na face, braços, pernas e glúteos. As alterações metabólicas incluem aumento dos níveis de triglicerídeos, LDL-colesterol, colesterol total, glicemia e insulina e diminuição dos níveis de HDL-colesterol [3, 5, 14], além de esteatose hepática, hipercoagulabilidade, disfunção do endotélio [49] e alterações ósseas como osteopenia, osteonecrose, e osteoporose [52].

A lipodistrofia é freqüente em indivíduos infectados pelo HIV e é exacerbada pelo tratamento antirretroviral [50, 52, 75, 76]. A incidência de lipodistrofia foi relatada em 11,7 a cada 100 pacientes-ano em um estudo de coorte, realizado entre 1996 e 1999 [77]. Mais recentemente, foi identificada em 6,2 a cada 100 pacientes-ano, acompanhados por quatro anos no estudo de coorte ATHENA (*AIDS Therapy Evaluation in The Netherlands*) [5].

O tratamento antirretroviral piora sensivelmente os fatores de risco existentes [78, 79] e cerca de 25 a 60% dos pacientes em uso de TARV apresentam lipodistrofia. O uso de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) causa toxicidade mitocondrial, por inibição da DNA-polimerase gama, e sua associação, principalmente da estavudina (D4T), com os IP aumenta o risco de lipodistrofia [14]. Em pacientes em uso de TARV prolongado, a prevalência de lipodistrofia é superior a 80%. [5]

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da lipodistrofia incluem a maior mobilização dos depósitos de lipídeos, que podem contribuir para o surgimento de dislipidemias e alterações na composição corporal, e a redução de adiponectina, hormônio secretado pelos adipócitos, durante o uso de TARV, particularmente em usuários de IP e ITRN. [80]

2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A prevalência de lipodistrofia, na literatura, varia de 2 a 84% [81] e se deve ao uso de diferentes métodos para se acessar a lipodistrofia e a uma falta de critérios diagnósticos disponíveis na prática diária [48, 82]. Alguns estudos utilizam medidas subjetivas, tais como a autopercepção de alterações de gordura corporal, que podem ser confirmadas ou não pelo exame clínico [76, 83-86]; outros adotam medidas menos subjetivas como antropometria [87-89], e, mais recentemente, estudos que incluem medidas objetivas para quantificar a gordura regional como a DEXA (absortometria por dupla emissão de raios-X), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RNM) [90, 91]. A maioria dos estudos se detém nas alterações de lipohipertrofia central (acúmulo de gordura em tronco e/ou abdome, mamas, ou região cervical posterior – giba) e lipoatrofia periférica (diminuição do tecido adiposo na face, região cervical anterior e lateral, membros inferiores e/ou superiores ou nádegas). Existem também poucos estudos que comparem essas alterações com pessoas sem o HIV, pois o ganho de gordura pode acontecer com o envelhecimento natural, ou como restauração da saúde após início da TARV [87, 92, 93].

Em 2001, Lichtenstein et al, [94] no estudo HOPS (*HIV Outpatient Study*), avaliando pacientes para a presença de sinais de lipodistrofia estabeleceu critérios subjetivos (autopercepção) e objetivos (exame médico) os quais eram graduados em sutis, moderados ou severos, sendo que o grau final era baseado na concordância entre a autopercepção e o exame médico. Este mesmo método foi utilizado pelo estudo FRAM (*Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection*), juntamente com medidas objetivas de gordura por RNM [95, 96]. Em 2005, Carr et al [89], através do Grupo de Estudo para Definição de Caso de Lipodistrofia do HIV (*HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group*) utilizando-se de 10 variáveis (sexo, idade, duração da infecção pelo HIV, estágio da doença, relação circunferência abdominal / quadril, anion gap, HDL-colesterol, porcentagem de gordura na perna, relação gordura tronco/membros, e relação gordura intra-abdominal/abdominal superficial) estabeleceu um modelo de escore de redistribuição da gordura corporal, que é de difícil utilização por necessitar do

auxílio de DEXA e TC. Estudos recentes continuam mostrando diferenças consideráveis nos métodos utilizados para acessar a lipodistrofia. (Tabela 3).

Tabela 3: Métodos para acessar lipoatrofia e lipodistrofia em estudos mais recentes.

	Método	Locais de atrofia	Locais de hipertrofia
Estudos transversais			
Savés 2002 [83]	Somente exame	Bochechas, braços, pernas, nádegas, veias proeminentes nos membros.	Face, mamas, giba, tamanho da cintura.
Bernasconi 2002 [90]	AP verificada por exame	Face, braços, pernas e nádegas.	Abdome, pescoço, mamas e parótidas.
Galli 2003 [97]	AP independentemente verificada por exame	Face, braços, pernas e nádegas.	Abdome, pescoço, giba, mamas, tronco, lipomas
Estudos prospectivos			
Heath 2002 [84]	AP	Face, braços e pernas	Abdome, mamas e giba
Galli 2002 [85]	AP independentemente verificada por exame	Face, braços, pernas e nádegas	Abdome, pescoço, giba, mamas, tronco e lipomas.
Lichtenstein [86]	2003 AP verificada por exame	Bochechas, braços, pernas e nádegas	
Tien 2003 [87]	AP bidirecional independentemente verificada por exame	Braços, pernas, nádegas, cintura, tórax, costas	Braços, pernas, nádegas, cintura, tórax, costas.

AP: autopercepção.

Na ausência de medidas objetivas de gordura, a autopercepção de alterações de gordura corporal que são confirmadas independentemente no exame pode ser usada como diagnóstico de lipodistrofia [82].

O Ministério da Saúde do Brasil considera lipodistrofia a definição pela autopercepção do doente confirmada pelo médico [98].

Enquanto as medidas antropométricas são mais objetivas do que as clínicas elas são mais limitadas porque não existe uma standardização das medidas, por exemplo, das pregas cutâneas faciais, mesmo sendo a lipoatrofia facial um dos marcos das alterações morfológicas descritas na população infectada pelo HIV [82]. O uso de medidas antropométricas necessita, além disso, um treinamento intenso e a standardização das mesmas [82].

3. PREVALÊNCIA DE LIPODISTROFIA

A determinação da prevalência e incidência da lipodistrofia associada ao HIV é um tanto quanto complicada uma vez que não existe um consenso universal em relação aos critérios para seu diagnóstico [48].

Assim como existem diferenças em se estabelecer critérios diagnósticos de lipodistrofia, existem diferenças em como o desfecho lipodistrofia é descrito na literatura. Os estudos mais recentes descrevem a prevalência de lipoatrofia periférica (LAP) e lipohipertrofia central (LHC) em separado [83, 90, 97]. Alguns autores consideram somente lipoatrofia [83, 97] ou lipoatrofia periférica, enquanto os pacientes podem apresentar características de lipohipertrofia central [90] ou, ao contrário, somente lipohipertrofia ou lipohipertrofia central associada a características de lipoatrofia periférica. Outros autores apresentam ainda a prevalência de lipodistrofia como sendo uma combinação das duas apresentações.

A Tabela 4 mostra a prevalência de lipodistrofia segundo estudos recentes; observamos que na segunda coluna as prevalências foram recalculadas para qualquer lipoatrofia, ou lipohipertrofia, ou lipodistrofia para se obter uma similaridade nas definições e nos dados [82]. Note-se que as prevalências mais elevadas são provenientes de um único estudo que utilizou apenas dados de exame clínico para definir lipodistrofia [83], o que pode ser passível de vieses. Além disso, as diferenças de gênero podem influenciar na prevalência de lipodistrofia, sugerindo que as mulheres tenham uma maior prevalência de lipohipertrofia central quando comparadas com os homens [82, 97].

4. PATOGÊNESE DA LIPODISTROFIA

A lipodistrofia associada ao HIV é um distúrbio multifatorial devido à interação entre o vírus, o hospedeiro e fatores relacionados à TARV [48]. Apesar de a lipodistrofia apresentar alterações de depleção e acúmulo de gorduras ou ambas, não existe uma ligação entre lipoatrofia e lipohipertrofia que sustente um mecanismo único que explique a redistribuição de gordura corporal [99]. Um estudo, utilizando medidas diretas de gordura por imagem, propõe que a

síndrome associada ao HIV seja a lipoatrofia, e que a lipohipertrofia não está relacionada ao HIV [93].

Tabela 4: Prevalência de lipodistrofia em estudos recentes.

	Desfecho Lipodistrofia Relatada	Prevalência (%)	Desfecho Lipodistrofia Calculada	Prevalência (%)
Savés 2002 [83]	Homens e Mulheres		Homens e Mulheres	
	LAP somente	17	Qualquer lipoatrofia	
	LHC somente	24	periférica	38
	LAP + LHC	21	Qualquer lipohipertrofia	
	Qualquer Lipodistrofia	62	central	45
			Qualquer lipodistrofia	62
Bernasconi 2002 [90]	Não especificado sexo			
	Qualquer lipoatrofia			
	periférica	28		28
	Qualquer lipohipertrofia			
	central	30		30
	Qualquer lipodistrofia	43		43
Galli 2003 [97]	Homens		Homens	
	LAP somente	12	Qualquer lipoatrofia	
	LHC somente	08	periférica	22
	LAP + LHC	10	Qualquer lipohipertrofia	
	Mulheres		central	18
	LAP somente	09	Qualquer lipodistrofia	30
	LHC somente	10	Mulheres	
	LAP + LHC	22	Qualquer lipoatrofia	
		periférica	31	
		Qualquer lipohipertrofia		
		central	32	
		Qualquer lipodistrofia	41	

LAP: lipoatrofia periférica; LHC: lipohipertrofia central.

Estudos observacionais identificaram fatores de risco para o desenvolvimento da lipodistrofia, que incluem a exposição aos IP, o tempo de uso dos IP e dos ITRN, o aumento da idade, o sexo, a duração e a severidade da doença HIV/AIDS, a viremia, o tempo desde a melhora clínica, e as variações extremas do IMC [100, 101]. Fatores de risco independentes para o acúmulo de gordura são definidos como sexo feminino [85, 102], baixa viremia [85], IMC elevado [85, 94, 102], aumento da idade [94], hipertrigliceridemia [102], uso de inibidores da protease [102], duração da recuperação imunológica [94] e duração da TARV [94]; e os fatores de risco para depleção de gorduras o IMC baixo [85, 86, 94, 102], uso de estavudina (D4T) [85, 86, 94, 102], indivíduos caucasianos e do sexo masculino [102], aumento da idade [94], uso de indinavir por pelo menos 2 anos [94], duração e severidade da doença [94] e co-infecção HIV-HCV [102].

A lipodistrofia parece ser mediada, mesmo antes do início da TARV, pelo aumento de citocinas inflamatórias decorrentes da própria infecção pelo HIV e, mais tardiamente, também por efeitos dos antirretrovirais [15]. Os IP inibem a

proliferação e a diferenciação dos adipócitos e aumentam a lipólise, pela inibição do SREBP-1, (Proteína ligadora do ácido retinóico citoplasmático tipo1), bloqueando a ativação de fatores de transcrição ligados ao PPAR-gama (receptor ativador da proliferação do peroxizone tipo gama) [78]. Já os ITRN (especialmente a estavudina – D4T) induzem a disfunção mitocondrial [103], levando à lipoatrofia [15, 48, 78]. Talvez o principal fator identificado seja o uso de IP. Carr et al [52], mostrou que 64% dos pacientes recebendo IP sofreram de lipodistrofia, e que ao contrário, somente 3% dos pacientes sem tratamento apresentaram lipodistrofia. Martinez et al [77], porém, em um estudo prospectivo de sete anos de seguimento após o início de TARV, observou que apenas 17% dos pacientes desenvolveram lipodistrofia, sugerindo que a causa da lipodistrofia seja multifatorial e não exclusivamente à duração da exposição a um antirretroviral em particular, o que depende de uma interação complexa entre vários fatores, incluindo o hospedeiro, a doença e a TARV com várias vias patogênicas distintas [104].

5. PREVENÇÃO E MANEJO DA LIPODISTROFIA

Ainda não há tratamento curativo para as alterações morfológicas induzidas pela lipodistrofia. Várias abordagens, incluindo exercícios, dieta, minimizar a exposição às drogas (demora em iniciar a TARV ou troca de medicações), medicamentos específicos e tratamentos cosméticos têm sido utilizados com algum grau de sucesso. As alternativas de tratamento devem ser discutidas precocemente evitando-se a perda da autoestima, as repercussões sociais negativas e o impacto desfavorável na adesão ao tratamento [64, 98].

5.1. EXERCÍCIOS E DIETA

Exercícios regulares combinando treinamento cardiovascular e de força muscular podem reduzir o acúmulo de gordura intra-abdominal e proporcionar uma melhora na dislipidemia [64, 105, 106] e na resistência à insulina [101]. Orientação nutricional e dietética visando às alterações metabólicas associadas à lipodistrofia pode reduzir o acúmulo de gorduras [64, 107]. O exercício pode, entretanto, agravar a lipoatrofia [58].

5.2. MINIMIZAR EXPOSIÇÃO ÀS DROGAS

Atrasar o início da TARV em pacientes assintomáticos e com CD4 acima de 350 cel/mm³ é uma estratégia para se diminuir a exposição ao tratamento e reduzir os riscos de complicações metabólicas, entretanto os benefícios em longo prazo dessa estratégia devem ser mais bem estudados e devemos considerar que baixos níveis de CD4 estão associados com aumento na incidência de lipodistrofia [86].

Estratégias envolvendo a troca de tratamentos antirretrovirais têm sido avaliadas em vigência de lipodistrofia. Os resultados de alguns estudos sugerem que a troca de IP para ITRNN podem melhorar as alterações morfológicas, embora não tenha sido demonstrado por medidas objetivas usando métodos radiológicos. Entretanto, trocando-se a estavudina (D4T) por abacavir ou tenofovir resultou em modesta melhora dos sinais de lipodistrofia medidos por tomografia ou DEXA e alguns pacientes perceberam a melhora [108-112].

5.3. TRATAMENTO ESPECÍFICO

Diferentes medidas farmacológicas para o tratamento da lipodistrofia que se baseiam na sua possível patofisiologia têm sido estudadas [64]. Elas incluem moduladores do anabolismo, tais como o hormônio do crescimento [113, 114] e esteróides anabolizantes [115]; moduladores da resistência à insulina, tais como as tiazolidinedionas [116-118] e a metformina [119, 120]; e antioxidantes mitocondriais, como a L-carnitina [121]. Porém os dados sobre a eficácia desses agentes são equívocos e contraditórios, necessitando-se de maiores estudos com essas drogas.

5.4. TRATAMENTO COSMÉTICO CORRETIVO

A lipoaspiração tem sido utilizada para se tratar a giba com resultados satisfatórios [122], mas podendo ocorrer recorrências freqüentes [123].

O tratamento da lipoatrofia facial com injeções de preenchimento com ácido polilático ou polimetilmetacrilato tem apresentado resultados promissores com alto grau de satisfação dos pacientes e melhora da qualidade de vida dos mesmos.

O uso de polimetilmetacrilato para tratamento da lipoatrofia facial já tem mais de cinco anos de acompanhamento e tem se mostrado um método seguro, relativamente simples, e de melhor custo-benefício quando comparado a outros preenchedores, permanentes ou não, utilizados para o tratamento da lipodistrofia facial, como o ácido polilático, o ácido hialurônico, a poliácridamida, o transplante de gordura autóloga, e o silicone (pela técnica de micro-gotas) [124]. O Brasil é o primeiro país a oferecer gratuitamente cirurgias reparadoras para pacientes infectados pelo HIV e com lipodistrofia [125].

Atualmente é realizado o preenchimento com polimetilmetacrilato de outras áreas corporais além da face, como região interna das coxas, áreas ao redor dos joelhos e nádegas. Outro recurso é o implante cirúrgico de próteses de silicone, mas ambas as técnicas necessitam de estudos sobre seus efeitos em longo prazo em pacientes portadores de HIV/AIDS com lipodistrofia.

III. DOENÇA CARDIOVASCULAR

O aumento dos níveis de triglicerídeos tem sido associado com elevação de todas as frações de lipoproteínas, incluindo a apolipoproteína beta, e está associado com maior risco de eventos cardiovasculares [4, 126].

Entre as conseqüências em longo prazo, das complicações metabólicas da TARV, há maior risco de doença cardiovascular [80]. A hipertensão arterial é um fator de risco importante para doença cardiovascular. O início de TARV foi associado a aumento significativo da pressão arterial sistólica (cerca de 1,8 mm Hg, nos primeiros seis meses), e 0,3 mm Hg a cada 6 meses, ao longo do seguimento. Os homens com $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$ apresentaram aumentos maiores de pressão sistólica (mediana superior a 3,6 mm Hg) e diastólica (mediana superior a 2,5 mm Hg) do que os com $CD4 > 350 \text{ cel/mm}^3$ [127, 128]. Em outro estudo, observou-se que 9,9% dos pacientes em uso de TARV

apresentaram aumento superior a 10 mm Hg de pressão diastólica e 13,2% apresentaram aumento equivalente na pressão sistólica [127, 129].

Dados recentes sugerem que a disfunção do endotélio e a fibrinólise diminuída contribuem para o aumento do risco cardiovascular nos pacientes HIV positivos que apresentam aumento da proteína C reativa, aumento do ativador de plasminogênio tecidual e do inibidor-1 do ativador de plasminogênio tecidual [6, 130].

O estudo D:A:D (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*) é o maior estudo prospectivo sobre risco cardiovascular e TARV. Dos 23.468 participantes, 126 (0,5%) desenvolveram o primeiro episódio de infarto do miocárdio durante o seguimento [131, 132], resultando em incidência de densidade de 3,5 por 1000 pessoas-ano. A incidência de infarto do miocárdio associou-se com o tempo de exposição aos antirretrovirais (risco relativo de 1,17 por ano de exposição) e o risco absoluto aumentou de 1,4 eventos por 1000 pessoas-ano de seguimento, nos pacientes virgens de tratamento, até 6,1 eventos por 1000 pessoas-ano de seguimento naqueles expostos a seis anos de TARV. Dados mais recentes mostram que esse risco aumentado aplica-se a homens e mulheres de todas as raças e todas as idades, embora o risco absoluto pareça ser maior nos mais velhos [132].

Em estudo recente, utilizou-se o escore de risco de Framingham para estratificação de risco cardiovascular. Observou-se que a prevalência de indivíduos com risco coronariano elevado (> 20% em 10 anos) foi duas vezes maior nos pacientes tratados com TARV do que no grupo controle (11,9% vs. 5,3%; $P=0,004$) [133].

Nos pacientes infectados pelo HIV recebendo TARV o risco de alterações metabólicas, incluindo resistência à insulina, dislipidemia e redistribuição de gordura, e de eventos cardiovasculares deve ser considerado [3, 49].

3. JUSTIFICATIVA

A introdução da terapia antirretroviral foi um marco no controle da viremia e na redução da morbimortalidade pelo HIV. Contudo, têm sido relatados efeitos adversos freqüentes, envolvendo a distribuição de gordura corporal (lipodistrofia) e alterações metabólicas. À medida que os portadores de infecção pelo HIV sobrevivem e mantêm-se em tratamento por períodos cada vez mais prolongados, eleva-se o risco de desenvolvimento de doenças não transmissíveis, particularmente doenças cardiovasculares.

No Brasil, assim como em outros países, poucos estudos populacionais avaliaram a prevalência de síndrome metabólica e lipodistrofia, e um número particularmente reduzido, em portadores do HIV.

As diferenças nas taxas de prevalência da SM e do risco atribuível aos seus componentes são atribuídas às alterações nos pontos de corte dos seus componentes e as diversas definições de SM existentes.

Não há consenso sobre a forma de diagnóstico da lipodistrofia, mas os critérios mais utilizados são essencialmente clínicos e incluem o relato do paciente sobre alterações de distribuição de gordura corporal associado à confirmação pela inspeção do médico.

Apesar da fisiopatogenia da síndrome metabólica e da lipodistrofia não estar plenamente estabelecida para pacientes infectados pelo HIV, a antecipação do risco e o diagnóstico precoce devem fazer parte do acompanhamento clínico, visando à instituição de medidas que possam retardar sua instalação e reduzir suas repercussões sobre o desenvolvimento de doença cardiovascular.

Nesse intuito, estimar as prevalências de SM e lipodistrofia nessa população e seus fatores de risco associados, bem como o risco atribuível na população; e definir critérios para diagnóstico da lipodistrofia foram os objetivos desse estudo.

4. OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência e fatores de risco para síndrome metabólica e lipodistrofia em pacientes infectados pelo HIV.

4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar a prevalência de síndrome metabólica segundo diferentes critérios, do *National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), da *International Diabetes Federation* (IDF) e da *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) em pacientes infectados pelo HIV.

Determinar a prevalência dos componentes de síndrome metabólica e o Risco Atribuível na População a cada componente sobre a prevalência de SM entre homens e mulheres infectados pelo HIV.

Avaliar fatores associados à prevalência de síndrome metabólica em pacientes infectados pelo HIV, independentemente de fatores de confusão.

Determinar critérios diagnósticos para lipodistrofia e avaliar a prevalência de lipodistrofia entre homens e mulheres em infectados pelo HIV.

Avaliar a prevalência e fatores associados à prevalência de lipodistrofia, lipohipertrofia e lipoatrofia em pacientes infectados pelo HIV.

5. REFERÊNCIAS

1. UNAIDS. AIDS Epidemic Update: December 2008. Geneva: Jointed United nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). In: http://www.unaids.org/en/HIV_data:2008GlobalReport/default.asp; 2009.
2. PN/DST/AIDS. Ministério da Saúde do Brasil - Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS - AIDS: Boletim Epidemiológico AIDST, Ano VI no. 01 - 27^a a 52^a semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2008 e 01^a a 26^a semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2009. In: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Boletim2010_0.pdf; 2009.
3. Grinspoon SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005,118 Suppl 2:S23-8.
4. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, *et al.* Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003,37:613-27.
5. ter Hofstede HJ, Burger DM, Koopmans PP. Antiretroviral therapy in HIV patients: aspects of metabolic complications and mitochondrial toxicity. *Neth J Med* 2003,61:393-403.
6. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, *et al.* Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001,32:130-9.
7. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002,287:356-9.
8. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005,149:33-45.
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005,366:1059-62.
10. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005,28:1769-78.
11. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007,30:8-13.
12. Hall WD, Watkins LO, Wright JT, Jr., Wenger NK, Kumanyika SK, Gavin JR, 3rd, *et al.* The metabolic syndrome: recognition and management. *Dis Manag* 2006,9:16-33.
13. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Mehta R, Franco A, Olaiz G, Rull JA. The metabolic syndrome: a concept hard to define. *Arch Med Res* 2005,36:223-31.
14. AACTG. AACTG Metabolic Guides. In: www.aactg.org; 2009.
15. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005,352:48-62.
16. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003,17 Suppl 1:S141-8.
17. Santos CP, Felipe YX, Braga PE, Ramos D, Lima RO, Segurado AC. Self-perception of body changes in persons living with HIV/AIDS: prevalence and associated factors. *AIDS* 2005,19 Suppl 4:S14-21.
18. SBC. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005,84 Suppl 1:S1-28.

19. 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* 2008,52:658-67.
20. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010,304:321-33.
21. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988,37:1595-1607.
22. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998,15:539-53.
23. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999,16:442-3.
24. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001,285:2486-97.
25. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, *et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003,9:237-52.
26. IDF. The IDF Consensus Worldwide Definition of The Metabolic Syndrome. In; 2006.
27. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes - Tratamento e Acompanhamento do Diabetes Mellitus. In: http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/Diretrizes_SBD_2008_MAR_12.pdf. 2008.
28. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005,112:2735-52.
29. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009,120:1640-5.
30. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000,101:975-80.
31. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, *et al.* Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003,300:1140-2.
32. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002,51:2944-2950.
33. 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* 2004,109:433-8.
34. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, *et al.* Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004,53:2087-94.
35. Cameron AJ, Boyko EJ, Sicree RA, Zimmet PZ, Soderberg S, Alberti KG, *et al.* Central obesity as a precursor to the metabolic syndrome in the AusDiab study and Mauritius. *Obesity (Silver Spring)* 2008,16:2707-16.

36. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991,34:416-22.
37. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, Wanke C. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,43:458-66.
38. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007,30:113-9.
39. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,45:426-31.
40. Jerico C, Knobel H, Montero M, Ordonez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005,28:132-7.
41. Bruno R, Gazzaruso C, Sacchi P, Zocchetti C, Giordanetti S, Garzaniti A, et al. High prevalence of metabolic syndrome among HIV-infected patients: link with the cardiovascular risk. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,31:363-5.
42. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care* 2002,25:1253-4.
43. Hansen BR, Petersen J, Haugaard SB, Madsbad S, Obel N, Suzuki Y, Andersen O. The prevalence of metabolic syndrome in Danish patients with HIV infection: the effect of antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009,10:378-87.
44. Squillace N, Zona S, Stentarelli C, Orlando G, Beghetto B, Nardini G, et al. Detectable HIV Viral Load Is Associated With Metabolic Syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 52:459-64.
45. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, Doerrler W, Tierney A, Wang J, et al. Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991,90:154-62.
46. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, Cabrejos C, Chang J, Fletcher M, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med* 1993,94:515-9.
47. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001,24:683-9.
48. Leow MK, Addy CL, Mantzoros CS. Clinical review 159: Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003,88:1961-76.
49. Zimmet P. Epidemiology of diabetes mellitus and associated cardiovascular risk factors: focus on human immunodeficiency virus and psychiatric disorders. *Am J Med* 2005,118 Suppl 2:S3-8.
50. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998,12:F167-73.
51. Walli R, Goebel FD, Demant T. Impaired glucose tolerance and protease inhibitors. *Ann Intern Med* 1998,129:837-8.
52. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998,12:F51-8.
53. Jones CY, Wilson IB, Greenberg AS, Shevitz A, Knox TA, Gorbach SL, et al. Insulin resistance in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,40:202-11.

54. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003,63:2555-74.
55. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab* 1993,76:1423-7.
56. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989,86:27-31.
57. Meenan J, Mooney E, Mosquita N, Johnson AH, Collins P, Feely J, Mulcahy FM. The impact of HIV disease progression on serum lipoproteins. *AIDS* 1992,6:1551-2.
58. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, *et al.* European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med* 2008,9:72-81.
59. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, Brown TT, Glesby MJ, Reeds D, *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2006,43:645-53.
60. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007,92:2506-12.
61. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation* 2003,108:1422-4.
62. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: a practical guide to origins and treatment: Part II. *Circulation* 2003,108:1537-40.
63. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology* 2004,55:589-612.
64. Polo R, Jose Galindo M, Martinez E, Alvarez J, Arevalo JM, Asensi V, *et al.* [Recommendations of the Study Group for Metabolic Alterations/Secretariat for the National AIDS Plan (GEAM/SPNS) on the management of metabolic and morphologic alterations in patients with HIV infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006,24:96-117.
65. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001,344:1343-50.
66. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, *et al.* The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003,26:3230-3236.
67. Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care* 2007,30 Suppl 1:S4-41.
68. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, *et al.* Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007,28:88-136.
69. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002,346:393-403.
70. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010,375:181-3.
71. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, *et al.* The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006,7:218-30.
72. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, Collins D. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the

- Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003,26:1513-17.
73. Rubins HB. Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk* 2000,7:339-45.
 74. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003,289:2560-72.
 75. 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* 1999,353:2093-99.
 76. Hadigan C, Miller K, Corcoran C, Anderson E, Basgoz N, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999,84:1932-7.
 77. 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* 2001,357:592-8.
 78. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998,351:1881-3.
 79. Kosmiski LA, Kuritzkes DR, Lichtenstein KA, Glueck DH, Gourley PJ, Stamm ER, *et al.* Fat distribution and metabolic changes are strongly correlated and energy expenditure is increased in the HIV lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2001,15:1993-2000.
 80. Currier JS, Havlir DV. Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. Highlights of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11, 2004, San Francisco, California, USA. *Top HIV Med* 2004,12:31-45.
 81. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999,13:2493-2505.
 82. Tien PC, Grunfeld C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004,17:27-32.
 83. 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* 2002,34:1396-1405.
 84. Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,30:440-7.
 85. 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 LipolCoNa Study. *Arch Intern Med* 2002,162:2621-8.
 86. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC, Holmberg SD. Incidence of and risk factors for lipodystrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,32:48-56.
 87. Tien PC, Cole SR, Williams CM, Li R, Justman JE, Cohen MH, *et al.* Incidence of lipodystrophy and lipohypertrophy in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,34:461-6.
 88. 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* 1999,20:228-37.
 89. 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* 2003,361:726-35.

90. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, Flepp M, Furrer HJ, Haensel A, *et al.* Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,31:50-5.
91. 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* 2003,17:971-9.
92. Gripshover B, Tien P, Saag M *et al.* Lipoatrophy is the dominant feature of the lipodystrophy syndrome in HIV-infected men. In: *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, MA; 2003:319.
93. Saag M, Tien P, Grishover B, *et al.* Body composition in HIV infected men with and without peripheral lipoatrophy is different than controls. In: *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*.; 2003:320.
94. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, Jr., *et al.* Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001,15:1389-98.
95. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, *et al.* Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,40:121-31.
96. Fat distribution in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,42:562-71.
97. Galli M, Veglia F, Angarano G, Santambrogio S, Meneghini E, Gritti F, *et al.* Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,34:58-61.
98. PN/DST/AIDS. Ministério da Saúde do Brasil - Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS - Recomendações para Terapia Antiretroviral em Adultos Infectados pelo HIV - 2008. In: <http://www.aids.gov.br/>; 2009.
99. Baril JG, Junod P, Leblanc R, Dion H, Therrien R, Laplante F, *et al.* HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005,16:233-43.
100. Miller J, Carr A, Emery S, Law M, Mallal S, Baker D, *et al.* HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003,4:293-301.
101. Chen D, Misra A, Garg A. Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002,87:4845-56.
102. Grunfeld C. Understanding the complications of antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis* 2008,47:575-6.
103. Villarroya F, Domingo P, Giral M. Lipodystrophy associated with highly active anti-retroviral therapy for HIV infection: the adipocyte as a target of anti-retroviral-induced mitochondrial toxicity. *Trends Pharmacol Sci* 2005,26:88-93.
104. Villarroya F, Domingo P, Giral M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. *Biochim Biophys Acta* 2009,1801:392-9.
105. Roubenoff R, McDermott A, Weiss L, Suri J, Wood M, Bloch R, Gorbach S. Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. *AIDS* 1999,13:231-9.
106. Jones SP, Doran DA, Leatt PB, Maher B, Pirmohamed M. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS* 2001,15:2049-51.
107. Hendricks KM, Dong KR, Tang AM, Ding B, Spiegelman D, Woods MN, Wanke CA. High-fiber diet in HIV-positive men is associated with lower risk of developing fat deposition. *Am J Clin Nutr* 2003,78:790-5.
108. Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, Bianchi L, Buirra E, Conget I, *et al.* Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease

- inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000,31:1266-73.
109. Estrada V, De Villar NG, Larrad MT, Lopez AG, Fernandez C, Serrano-Rios M. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipoatrophy. *Clin Infect Dis* 2002,35:69-76.
 110. Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999,13:805-10.
 111. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, *et al.* Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004,18:1029-36.
 112. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, *et al.* Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004,292:191-201.
 113. Engelson ES, Glesby MJ, Mendez D, Albu JB, Wang J, Heymsfield SB, Kotler DP. Effect of recombinant human growth hormone in the treatment of visceral fat accumulation in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,30:379-91.
 114. Lo JC, Mulligan K, Noor MA, Schwarz JM, Halvorsen RA, Grunfeld C, Schambelan M. The effects of recombinant human growth hormone on body composition and glucose metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001,86:3480-7.
 115. Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Piecuch S, Klibanski A, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia in human immunodeficiency virus-infected men: relationship to body composition, gonadal function, and protease inhibitor use. *J Clin Endocrinol Metab* 2000,85:35-41.
 116. Calmy A, Hirschel B, Hans D, Karsegard VL, Meier CA. Glitazones in lipodystrophy syndrome induced by highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003,17:770-2.
 117. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Halavaara J, *et al.* Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther* 2003,8:199-207.
 118. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, *et al.* No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004,363:429-38.
 119. Martinez E, Domingo P, Ribera E, Milinkovic A, Arroyo JA, Conget I, *et al.* Effects of metformin or gemfibrozil on the lipodystrophy of HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Antivir Ther* 2003,8:403-10.
 120. Hadigan C, Rabe J, Grinspoon S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002,87:4611-15.
 121. Mauss S, Schmutz G. L-Carnitine in the treatment of HIV-associated lipodystrophy syndrome. *HIV Med* 2001,2:59-60.
 122. Piliero PJ, Hubbard M, King J, Faragon JJ. Use of ultrasonography-assisted liposuction for the treatment of human immunodeficiency virus-associated enlargement of the dorsocervical fat pad. *Clin Infect Dis* 2003,37:1374-7.
 123. Ponce-de-Leon S, Iglesias M, Ceballos J, Ostrosky-Zeichner L. Liposuction for protease-inhibitor-associated lipodystrophy. *Lancet* 1999,353:1244.
 124. Nelson L, Stewart KJ. Plastic surgical options for HIV-associated lipodystrophy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008,61:359-65.
 125. PN/DST/AIDS, editor. Ministério da Saúde do Brasil - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS e Hepatites Virais. Manual de Tratamento da Lipoatrofia Facial. Recomendações para o Preenchimento Facial com Polimetilmetacrilato em Portadores de HIV/AIDS. Brasília; Séries A, Normas e Manuais Técnicos; 2009.

126. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, *et al.* Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999,13:F63-70.
127. Currier JS, Havlir DV. Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2005,13:16-23.
128. Seaberg E, Riddler S, Margolick J, Sutcliffe C, Sharrett R, Detels R, *et al.*, and Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). The effect of HAART initiation on blood pressure. In: *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2005:Abstract 872.
129. Crane H, Van Rompaey S, Kitahata M. The association between increasing blood pressure and use of NNRTI and lopinavir/ritonavir. In: *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2005:Abstract 873.
130. Koppel K, Bratt G, Schulman S, Bylund H, Sandstrom E. Hypofibrinolytic state in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitor-containing highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,29:441-9.
131. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, *et al.* Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004,18:1811-7.
132. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003,349:1993-2003.
133. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004,23:625-30.

Metabolic syndrome prevalence and population attributable risk among HIV/AIDS patients: comparisons between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI criteria

Paulo Ricardo de Alencastro^{1,2}, Sandra Costa Fuchs³, on behalf of co-authors.

¹ Postgraduate Studies Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, R. Ramiro Barcelos 2600, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

² Hospital Sanatório Partenon, Secretaria Estadual da Saúde, Rio Grande do Sul, Brazil.

³ National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS/CNPq), Hospital de Clinicas de Porto Alegre. R. Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisa Clínica.

Running head: Metabolic syndrome prevalence and population attributable risk among HIV/AIDS patients

Correspondence address:

Paulo Ricardo de Alencastro

Rua Gen. Souza Doca, 254/203

Porto Alegre – Rio Grande do Sul - Brasil

CEP 90.630-050

Fone: 55-51-32080103/Fax: 55-51-33183371

E-mail: paulo.alencastro60@gmail.com

ABSTRACT

Background: Metabolic syndrome comprises a set of aggregated risk factors, which increase the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus, and changes in the abnormality criteria account for differences in prevalence rates and in the population attributable risk.

Objectives: To verify the prevalence of metabolic syndrome according to the NCEP-ATPIII, IDF and the AHA/NHLBI, and the impact of each component on the diagnostic of metabolic syndrome among HIV-infected adults. We also estimated the HIV-infected population with metabolic syndrome by Brazilian regions.

Methods: This cross-sectional study enrolled HIV infected patients from a HIV/AIDS reference Center in southern Brazil. Metabolic syndrome was identified according to the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI criteria, using standardized questionnaire and blood testing.

Results: A sample of 1240, out of 1295, HIV-infected patients was enrolled. Males were on average older, more educated, and had shorter time since the HIV diagnosis. The population attributable risk (PAR) for waist circumference explained 80% of the prevalence among men and women (AHA/NHLBI criteria). Triglycerides had the highest impact on prevalence of metabolic syndrome according to all criteria, independently of age, skin color and HAART use, among men. The southern and south regions of Brazil had the highest population of subjects HIV-infected with metabolic syndrome.

Conclusions: In this large sample of HIV infected patients, the overall prevalence of metabolic syndrome, under either classification, was noticeable and the AHA/NHLBI definition accounted for the highest prevalence. The largest population HIV-infected with metabolic syndrome is concentrated in the southern and south of Brazil.

Key words: HIV, metabolic syndrome, prevalence, population attributable risk, metabolic syndrome criteria

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MetS) comprises a set of aggregated risk factors including hypertension, central obesity, abnormal fasting glucose, and dyslipidemia which increase the risk of cardiovascular disease [1-4] and type 2 diabetes mellitus [1-4]. Since the third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATPIII) several amendments have been incorporated in a working definition of MetS [5, 6]. The International Diabetes Federation (IDF) criteria are based on the same components, but adopted racial/ethnic cutoffs for waist circumference, have included waist circumference (WC) as a prerequisite for MetS and treatment for previous conditions as additional criteria of abnormality [4, 7].

The revision of NCEP-ATPIII guideline, in 2005 [6, 8, 9], incorporated the treatment for previous disorders (hypertension, diabetes, dyslipidemia) and reduced the cutoff for serum glucose (100 mg/dL) as criteria for abnormality. Recently, a consensus between representatives of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) and IDF presented the AHA/NHLBI definition of metabolic syndrome [10]. They removed central obesity as a prerequisite, so any three risk factors, out of five, make the diagnosis of metabolic syndrome.

Changes in the thresholds of MetS components account for differences in prevalence rates and the population attributable risk to their components, which have been investigated for non-HIV-infected subjects [11, 12], but are scarcely reported for the HIV-infected population [13] or compared to the general population [14]. In addition, some components of MetS are particularly vulnerable to the effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) [15, 16], and it might be time-dependent [17]. This study verified the prevalence of metabolic syndrome according to the NCEP-ATPIII, IDF and the AHA/NHLBI criteria, and investigated the population attributable risk of each component on prevalence rates among HIV-infected adults. We also estimated the HIV-infected population with metabolic syndrome by Brazilian regions.

METHODS

This cross-sectional study enrolled HIV infected patients, aged 18 to 79 years, from a public health Center for AIDS Care and Treatment in Porto Alegre, southern Brazil. This hospital is one of three reference centers, which provide HIV treatment for patients living in the metropolitan area, other cities of the state or even from other states. A systematic consecutive sample of outpatients, attending to the center at the time of data collection, with confirmed HIV infection were eligible, and those with mental retardation, restriction of freedom or pregnant women were excluded. All participants gave written informed consent to participate and the Ethics Committee of the institution approved the protocol.

Studied variables

Metabolic syndrome according to the NCEP-ATPIII [9] was identified for patients who had at least three out of five components: increased waist circumference (WC; men ≥ 102 cm and women ≥ 88 cm), triglycerides ≥ 150 mg/dL or specific treatment, low high-density lipoprotein cholesterol (men < 40 mg/dL, women < 50 mg/dL or specific treatment), blood pressure $\geq 130/\geq 85$ mmHg or anti-hypertensive treatment, and fasting glucose > 100 mg/dL, previous diagnosis of type 2 diabetes mellitus or anti-diabetic treatment. The IDF criteria for MetS [4, 7] were based on abnormal WC, in addition to two or more components as those used by the revised NCEP-ATP III [9]. The WC cutoffs vary by racial/ethnic, but since there are no specific cutoffs for Brazilians, we used those recommended by the IDF for South Asians (≥ 90 cm, for men, and ≥ 80 cm, for women). The AHA/NHLBI definition [10] used the same criteria of the revised NCEP-ATP III [9], but the country specific WC cutoff, suggested by the IDF [4, 7]. For this study, we used those for South Asians.

Potential confounding factors were also studied: gender, age, skin color (self-assessed), years at school, time since the diagnosis of HIV (reported by the patient and confirmed in medical records), and the use of HAART in the 12 months previous to the interview (recorded in medical record).

Data collection

Patients were interviewed at their routine medical visits by research assistants trained and certified to participate in the study. A standardized questionnaire was used to collect the data, which included questions pertaining to demographic, socioeconomic, and other characteristics, and quality control for data gathering was carried out for a 10% systematic random sample of the interviews. Variables related with HIV infection, use of HAART were obtained at the interview and confirmed with medical records.

Standardized assessments of blood pressure [18, 19] were conducted using a validated automatic device (OMRON CP-705) [20], and the average of eight measurements in two office visits was used to diagnose hypertension. Waist circumference was measured with a flexible inelastic tape measure placed on the midpoint between the lower rib margin and the iliac crest in a perpendicular plane to the long axis of the body, while the subject stood balanced on both feet, approximately 20 cm apart, and with both arms hanging freely [4, 21].

A 12 hours fasting glucose and lipid profile were requested for patients who had not been tested in the last three months. Laboratory tests were performed using standardized techniques [22-25].

Sample size and statistical analysis

The sample size calculation was based on estimated hypertension prevalence rates among men (22%) and women (31%), with 80% of power and 0.05 significance level (two-tailed). A sample size of 796 patients would be necessary whether a ratio of 1:1 of men and women were enrolled, increasing to 907 patients for a ratio of 1:2.

Bivariate analyses were conducted stratified by gender, and statistical significance was assessed by Pearson chi-square test or analysis of variance, using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., version 16.0 Chicago, IL, USA). The Interactive Risk Attributable Program (IRAP, version 2.2.0, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) software [26, 27] was

used to calculate the Population Attributable Risk (PAR) and corresponding 95% confidence intervals (95%CI) for MetS components after adjustment for other exposures and potential confounders. The PAR allows estimating the proportion of disease burden causally explained by the components of the MetS [28]. The data from HIV-infected subjects reported for Brazilian regions by Szwarcwald & Castilho [29], as well as, MetS prevalence data, detected in this study, were used to estimate population affected by metabolic syndrome by direct standardization .

RESULTS

A sample of 1240, out of 1295, HIV-infected patients was enrolled, 15 refused to participate and 40 fulfilled the exclusion criteria. Table 1 shows that participants were aged 38.6 ± 10.1 years and mostly were whites. Males were on average older, completed more years at school, and length of time since the HIV diagnosis was longer than women. The use of protease inhibitors, on the other side, was more often among women.

Table 2 shows that the waist circumference (IDF definition), triglycerides, and HDL-C levels were the most prevalent components and all components, but fasting glucose, were significantly different among men and women. Abnormal triglycerides were more prevalent among men and waist circumference (IDF definition) among women. However, there were no statistically differences on MetS prevalence based on the three criteria.

Figure 1 shows that metabolic syndrome by AHA/NHLBI definition increased with age (P value < 0.001) for men and women (P value = 0.001) on HAART use. However, among treatment naïve participants it increased with age (P < 0.001), but it did not vary markedly by sex (P value = 0.1).

Table 3 shows the adjusted PAR for components of the MetS by sex. The PAR for waist circumference explained 80% of the prevalence of AHA/NHLBI definition among men, while triglycerides accounted for the highest impact on prevalence of metabolic syndrome according to all criteria, independently of age, skin color and HAART use.

For women, waist circumference explained at least 80% of prevalence of MetS according the NCEP-ATPIII or AHA/NHLBI criteria, while for the IDF definition similar impacts were detected for HDL-cholesterol, triglycerides, and blood pressure components.

The southern and south regions of Brazil had the highest population of subjects HIV-infected with MetS. The subjects in these two regions accounted for 80% of HIV-infected with MetS in relation to the overall Brazilian population with both conditions. The AHA/NHLBI criteria included the highest number of subjects, representing an increase of 30% in relation to the NCEP-ATPIII and 11% in relation to the IDF definition.

DISCUSSION

In this large HIV infected population, the overall prevalence of metabolic syndrome was noticeable under either classification of MetS. The AHA/NHLBI definition accounted for higher prevalence of MetS than those observed in the NCEP-ATPIII and IDF, which is in accordance with lower cutoff and lacking of the obligatory abnormal waist circumference. The overall prevalence of most MetS components differed considerably among men and women, but the overall prevalence did not vary by sex. Even though the three definitions of MetS were based on the same components, the cutoffs for waist circumference differ markedly on NCEP-ATPIII and IDF, as well as the hierarchy of the central obesity. This study also estimated the PAR in order to assess separately the contribution of each component on MetS prevalence. This approach assumes that the abnormal MetS components are randomly distributed among the HIV-infected population, but they might be clustered as a consequence of HAART and the PAR could be overestimated. HAART can cause abnormality on lipids and glucose metabolisms [15, 16], but these changes could also be caused by the HIV infection [30, 31]. In order to minimize the confounding factors, PAR were adjusted for age, skin color, and HAART use.

This study detected lower prevalence rate of MetS, by NCEP-ATPIII definition, than previously described [17, 32, 33], which could be attributed to the similar number of men and women and 66% of subjects on HAART, versus the

dominance of men and HAART use in those studies. The estimate of MetS based on the IDF definition verified in this study was similar [14] or higher [13] than other studies, which can be partially explained by the high lipodystrophy rate detected among Italian volunteers [34], and the waist circumference cutoffs, which for Brazilians should be the same as those recommended for the South Asians [4, 7]. This study detected high prevalence of MetS for men and women with abnormal waist circumference by the IDF and AHA/NHLBI definition. The cutoffs for waist circumference used for South Asians might be excessively low for Brazilians, but they have been previously used in different contexts among non HIV-infected populations [35, 36]. The trend for higher prevalence of metabolic syndrome among women might be related to their increased prevalence of central obesity, abnormal HDL-cholesterol, and use of protease inhibitors in comparison with men. Since waist circumference is a mandatory component of the IDF, its impact on MetS prevalence was conceivably 100%.

However, the other components also contributed to the metabolic syndrome burden, and changing their status could result on a substantial reduction due to triglycerides or waist circumference, in males, and the later in women. The population attributable risk of MetS components might be used to assess the impact on or the need for treatment and the goal to be achieved in the maintenance of that therapy.

The population HIV-infected who presents MetS is concentrated in the southern and south of Brazil, which are among those regions with high gross domestic product (GDP) and are likely to have higher reporting rates of HIV-infection. In addition, the use of the detected prevalence rate of metabolic syndrome extrapolating to the Brazilian population might have carried out some potential bias due to the unknown prevalence of the MetS components among different regions of Brazil. Even so, except for the waist circumference that might account for larger differences between regions, the other component cutoffs have been worldwide used and are unlikely to affect the MetS prevalence. The increasing number of antiretroviral agents, longer duration of HAART and ageing of the HIV population might contribute to the growing prevalence of metabolic syndrome in the next years [37]. The highest impact of triglycerides

and waist circumference suggest that there are consequences associated with the MetS definition adopted to implement any strategy, such as interventions to face the burden of disease as well as to determine the population who needs medical attention and are at risk for cardiovascular disease [37]. This non-usual approach to measuring the impact of MetS components on PAR for MetS might be useful to comparing the effect of interventions targeting reduction of MetS prevalence and its consequences among HIV infected populations.

REFERÊNCIAS

1. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005,28:1769-78.
2. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007,30:8-13.
3. Hall WD, Watkins LO, Wright JT, Jr., Wenger NK, Kumanyika SK, Gavin JR, 3rd, *et al.* The metabolic syndrome: recognition and management. *Dis Manag* 2006,9:16-33.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005,366:1059-62.
5. NIH. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Publication 01-3670, National Institutes of Health, Bethesda, MD.* 2002.
6. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002,106:3143-3421.
7. IDF. The IDF Consensus Worldwide Definition of The Metabolic Syndrome. In; 2006.
8. 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* 2004,109:433-8.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005,112:2735-2752.
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009,120:1640-45.
11. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002,287:356-9.
12. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004,27:2444-9.
13. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007,30:113-9.
14. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, *et al.* HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,45:426-31.
15. Grinspoon SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005,118 Suppl 2:S23-8.
16. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003,63:2555-74.

17. Hansen BR, Petersen J, Haugaard SB, Madsbad S, Obel N, Suzuki Y, Andersen O. The prevalence of metabolic syndrome in Danish patients with HIV infection: the effect of antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009,10:378-87.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003,289:2560-72.
19. SBC. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005,84 Suppl 1:S1-28.
20. O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit* 1996,1:55-61.
21. NHANESIII. National Health and Nutritional Examination Survey III: Body Measurements (Anthropometry). In: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/NCHZ/MANUALS/ANTRO.PDF Westat, Inc.; 1988.
22. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972,18:499-502.
23. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973,19:476-82.
24. Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J Clin Pathol* 1969,22:158-61.
25. PN/DST/AIDS. Ministério da Saúde do Brasil - Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS - Rede Nacional de Laboratórios de CD4+/CD8+ e de Carga Viral. In: <http://www.aids.gov.br/data/>; 2009.
26. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003,95:1404-13.
27. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004,364:937-52.
28. Levine B. What does the population attributable fraction mean? *Prev Chronic Dis* 2007,4:A14.
29. Szwarcwald CL, Castilho EA. [Estimated number of HIV-infected individuals aged 15-49 years in Brazil, 1998]. *Cad Saude Publica* 2000,16:135-141.
30. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989,86:27-31.
31. Meenan J, Mooney E, Mosquita N, Johnson AH, Collins P, Feely J, Mulcahy FM. The impact of HIV disease progression on serum lipoproteins. *AIDS* 1992,6:1551-2.
32. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, Wanke C. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,43:458-466.
33. Squillace N, Zona S, Stentarelli C, Orlando G, Beghetto B, Nardini G, et al. Detectable HIV Viral Load Is Associated With Metabolic Syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 52:459-64.
34. Bonfanti P, Ricci E, de Socio G, Zeme D, Carradori S, Penco G, et al. Metabolic syndrome: a real threat for HIV-positive patients?: Results from the SIMONE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,42:128-31.
35. Gus M, Cichelero FT, Moreira CM, Escobar GF, Moreira LB, Wiehe M, et al. Waist circumference cut-off values to predict the incidence of hypertension: an estimation from a Brazilian population-based cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009,19:15-9.

36. Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause* 2006,13:280-85.
37. Jerico C, Knobel H, Montero M, Ordonez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, *et al.* Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005,28:132-7.

Table 1. Characteristics of the HIV/AIDS patients [N (%) or mean \pm SD]

	Overall (N= 1240)	Men (N = 628)	Women (N=612)	P value
Age (years)	38.6 \pm 10.1	39.5 \pm 9.6	37.7 \pm 10.4	0.003
Years at school	7.5 \pm 4.1	8.1 \pm 4.2	6.8 \pm 3.8	<0.001
White skin color	692 (55.8)	380 (60.5)	312 (51.0)	<0.001
Viral load <50 copies/ml	508 (41.6)	268 (43.4)	240 (39.8)	0.2
CD4 (cells/mm ³)				0.3
<200	181 (14.8)	99 (16.0)	82 (13.5)	
200-350	295 (24.0)	153 (24.7)	142 (23.4)	
>350	751 (61.2)	368 (59.4)	383 (63.1)	
HAART use	815 (65.7)	420 (66.9)	395 (64.5)	0.4
Protease inhibitor use	468 (37.7)	212 (33.8)	257 (42.0)	0.003
Time since HIV diagnosis (years)	4.9 \pm 4.2	5.2 \pm 4.6	4.6 \pm 3.8	0.01

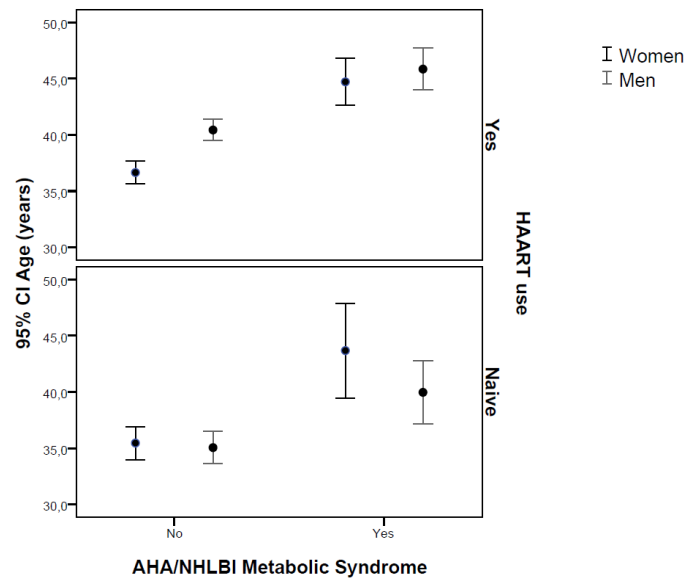


Figure 1. Age distribution of subjects with Metabolic Syndrome according to the AHA/NHLBI (P value <0.001) by sex (P value = 0.001) among HAART users and naïve participants (P values <0.001 and 0.1, respectively).

Table 2. Prevalence of Metabolic Syndrome components according to different criteria by sex[‡] [% and (95%CI)]

	Overall	Men	Women	P value
Waist circumference [‡]	20.9 (18.6-23.2)	8.1 (6.0-10.2)	34.0 (30.2 – 37.8)	<0.001
Waist circumference ^{**}	46.4 (43.6-49.2)	34.7 (31.0 – 38.4)	58.3 (54.4 – 62.2)	<0.001
Blood pressure ≥130/85 mmHg*	28.3 (25.8-30.8)	31.7 (28.1 – 35.3)	24.8 (21.4 – 28.2)	0.007
HDL-Cholesterol <40 or < 50 mg/dl*	38.8 (36.1-41.5)	33.8 (30.1 – 37.5)	44.0 (40.1 – 47.9)	<0.001
Triglycerides ≥150 mg/dl*	35.9 (33.2-38.6)	41.8 (37.9 – 45.7)	29.9 (26.3 – 33.5)	<0.001
Fasting glucose ≥100 mg/d*	15.1 (13.1-17.1)	15.1 (12.3-17.9)	15.0 (12.2 – 17.8)	0.9
Prevalence of Metabolic Syndrome				
NCEP-ATPIII	17.2 (12.1-22.3)	15.2 (7.9 – 22.5)	19.2 (12.1 – 26.3)	0.06
IDF	22.1 (17.2-27.0)	20.7 (13.7 – 27.7)	23.5 (16,5 – 30.5)	0.2
AHA/NHLBI	24.7 (19.8 – 29.5)	24.6 (17.7 – 31.4)	24.8 (17.9 – 31.7)	0.9

* Abnormal values or on pharmacological treatment

[‡] Cutoffs by sex: NCEP-ATPIII ≥ 102 cm in men, ≥ 88 cm in women;

^{**} Cutoffs by sex: IDF and AHA/NHLBI definition ≥ 90 cm in men, ≥ 80 cm in women

Table 3. Population Attributable Risk[†] (95%CI) for components of Metabolic Syndrome according to defining criteria by sex[‡]

	NCEP-ATPIII	IDF	AHA/NHLBI
Men			
Waist circumference **	33.1 (23.1 - 43.1)	-	80.6 (73.3 – 87.8)
HDL-Cholesterol <40 or <50 mg/dl [‡]	65.2 (52.9 - 77.5)	37.9 (25.2 - 50.6)	50.2 (39.6 – 60.7)
Triglycerides ≥150 mg/dl	88.8 (80.9 – 96.7)	74.3 (64.7 - 83.9)	79.4 (71.7 – 87.2)
Fasting glucose ≥100 mg/d	42.6 (31.2 - 53.9)	33.5 (23.9 - 43.2)	37.1 (28.5 – 45.7)
Blood pressure ≥130/85 mmHg	68.0 (56.5 - 79.6)	55.4 (44.2 - 66.7)	59.2 (49.5 – 68.9)
Women			
Waist circumference **	80.4 (72.1 – 88.7)	-	89.8 (82.9 – 96.7)
HDL-Cholesterol <40 or <50 mg/dl [‡]	66.7 (55.8 – 77.6)	60.7 (50.1 – 71.2)	63.0 (53.1 – 72.9)
Triglycerides ≥150 mg/dl	64.1 (53.5 – 74.7)	61.2 (51.7 – 70.8)	62.2 (53.0 – 71.4)
Fasting glucose ≥100 mg/d	44.5 (34.5 - 54.4)	38.9 (30.0 – 47.9)	40.8 (32.3 – 49.4)
Blood pressure ≥130/85 mmHg	62.6 (52.5 – 72.8)	57.4 (47.9 – 66.9)	58.8 (49.7 – 67.8)

[†]PAR adjusted for age, skin color, and HAART use

[‡] Cutoffs by sex

**NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) ≥ 102 cm in men, ≥ 88 cm in women; IDF (International Diabetes Federation) and AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute) definition ≥ 90 cm in men, ≥ 80 cm in women

Table 4. Estimate number of HIV/AIDS patients with Metabolic Syndrome in Brazil and its geographic regions by NCEP-ATPIII*, IDF** and AHA/NHLBI*** metabolic syndrome criteria among men and women

	South Region	Southeast Region	Midwest Region	Northeast Region	North Region	Brazil
Men						
NCEP-ATPIII	9,389	33,727	3,353	5,741	1,797	54,007
IDF	12,786	45,931	4,566	7,818	2,448	73,549
AHA/NHLBI	15,195	54,584	5,427	9,291	2,909	87,407
Women						
NCEP-ATPIII	7,136	20,882	2,319	3,436	1,096	34,869
IDF	8,735	25,558	2,838	4,206	1,341	42,678
MetS-H	9,218	26,972	2,995	4,439	1,415	45,039
Overall						
NCEP-ATPIII	17,018	56,871	5,872	9,575	3,015	92,350
IDF	21,866	73,073	7,544	12,302	3,874	118,659
AHA/NHLBI	24,438	81,670	8,432	13,750	4,330	132,619

* National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III

** International Diabetes Federation

*** American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute

Prevalência de Síndrome Metabólica e Risco Atribuível aos seus componentes entre pacientes com HIV/AIDS: comparação entre os critérios de definição NCEP-ATPIII, IDF e AHA/NHLBI entre homens e mulheres.

Paulo Ricardo de Alencastro^{1,2}, Sandra Costa Fuchs³, em nome dos co-autores.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, R. Ramiro Barcelos 2600, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

² Hospital Sanatório Partenon, Secretaria Estadual da Saúde, Rio Grande do Sul, Brazil.

³ Ministério da Ciência e Tecnologia e Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS/CNPq), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, R. Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisa Clínica.

Título Resumido: Prevalência de Síndrome Metabólica e Risco Atribuível aos seus componentes entre pacientes com HIV/AIDS

Endereço para correspondência

Paulo Ricardo de Alencastro

Rua Gen. Souza Doca, 254/203

Porto Alegre – Rio Grande do Sul - Brasil

CEP 90.630-050

Fone: 55-51-32080103/Fax: 55-51-33183371

E-mail: paulo.alencastro60@gmail.com

SUMÁRIO

Introdução: A síndrome metabólica compreende um conjunto de fatores de risco agregados, incluindo hipertensão, obesidade central, glicemia de jejum alterada, e dislipidemia, que aumentam o risco de doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2. Alterações nos pontos de corte dos componentes da síndrome podem ser responsáveis pelas diferenças nas taxas de prevalência e no risco atribuído a cada um de seus componentes.

Objetivo: Estabelecer a prevalência de síndrome metabólica segundo os critérios do National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), da International Diabetes Federation (IDF) e da American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), verificar a prevalência dos componentes e determinar o risco atribuível de cada componente para o diagnóstico de síndrome metabólica entre homens e mulheres portadores do HIV/AIDS.

Desenho do estudo: Foi realizado um estudo transversal em portadores de HIV/AIDS, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, que buscavam confirmação diagnóstica ou tratamento pelo Sistema Único de Saúde no ambulatório do Serviço de Atenção e Terapêutica em HIV/AIDS do Hospital Sanatório Partenon (Porto Alegre, RS, Brasil), no período de Junho de 2006 a Dezembro de 2008. Entrevistadores treinados utilizaram questionário e instrumentos padronizados para coleta de dados. Colesterol total e frações, triglicerídeos, e glicemia de jejum foram dosados em todos os pacientes. Foram definidos os casos de portadores da síndrome metabólica conforme as definições ou critérios do NCEP-ATPIII, IDF e AHA/NHLBI.

Resultados: Uma amostra de 1240, entre 1295 pacientes infectados pelo HIV foi investigada. Os homens, em média, apresentaram maior idade, escolaridade e tempo desde o diagnóstico de HIV em relação às mulheres. O uso de inibidores de protease, por outro lado, foi mais freqüente entre as mulheres. Através do cálculo do risco atribuível, observou-se que a circunferência da cintura explicou 80% da prevalência pelo critério da AHA/NHLBI entre os homens, enquanto os triglicerídeos foram o componente com maior risco atribuível na prevalência da síndrome metabólica de acordo com todos os critérios, independentemente da idade, cor da pele e uso de terapia antirretroviral de altamente ativa. Entre as mulheres, a circunferência da

cintura explicou pelo menos 80% da prevalência de síndrome metabólica de acordo com o NCEP-ATPIII e AHA/NHLBI, enquanto que para a definição da IDF, impacto semelhante foi detectado para o HDL-colesterol, triglicerídeos e pressão arterial. A estimativa populacional de casos de síndrome de metabólica entre portadores do HIV mostrou maior número de casos nas regiões sudeste e sul do Brasil.

Conclusão: Nesta grande amostra de portadores do HIV, a prevalência de síndrome metabólica foi de magnitude relevante independentemente do critério utilizado para definição da síndrome. A definição da AHA/ NHLBI resultou em maior prevalência de diagnósticos comparativamente as definições do NCEP-ATPIII e IDF. Nossa estimativa permite afirmar que a população infectada pelo HIV, que apresenta SM está concentrada nas regiões sudeste e sul do Brasil. A abordagem singular utilizada para medir o impacto dos componentes da síndrome metabólica através do cálculo do risco atribuível de cada componente pode ser útil para aferir e comparar o efeito das intervenções que visam reduzir a prevalência de síndrome metabólica e suas conseqüências entre portadores do HIV.

Descritores: HIV, síndrome metabólica, prevalência, risco atribuível, critérios definidores de síndrome metabólica.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) compreende um conjunto de fatores de risco agregados incluindo hipertensão arterial, obesidade central, glicemia de jejum alterada e dislipidemia, que aumentam o risco de doença cardiovascular (DCV) [1-4] e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [1-4]. Desde o terceiro relatório do National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATPIII) várias alterações foram incluídas em uma definição de trabalho de SM [5, 6]. Os critérios da International Diabetes Federation (IDF) baseiam-se nos mesmos componentes, mas com pontos de corte étnicos/raciais distintos para a circunferência da cintura, utilizando a circunferência da cintura como pré-requisito para SM, e incluindo o tratamento das condições anteriores como critérios adicionais de anormalidade [4, 7].

A revisão das diretrizes do NCEP-ATPIII, em 2005 [6, 8, 9], incluiu o tratamento dos distúrbios pré-existent (hipertensão, diabetes e dislipidemia) e reduziu o ponto de corte para a glicemia anormal para 100 mg/dL. Recentemente, um consenso entre os representantes da American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) e IDF chegou a uma nova definição de SM [10]. Obesidade abdominal foi removida como um pré-requisito, sendo definido que a presença de três ou mais componentes entre os cinco fatores de risco constitui diagnóstico de SM.

As diferenças na prevalência da SM e no risco atribuível aos seus componentes são devidas, especialmente, às alterações nos pontos de corte dos seus componentes, o que tem sido investigado para indivíduos não infectados pelo HIV [11, 12], mas, raramente, na população infectada pelo HIV [13] ou comparativamente com a população em geral [14]. Além disso, alguns componentes da SM são particularmente vulneráveis aos efeitos da terapia antirretroviral altamente ativa (TARV) [15, 16], podendo ser tempo dependente [17].

Este estudo verificou a prevalência de síndrome metabólica de acordo com os critérios de definição do NCEP-ATPIII, IDF e da AHA/NHLBI, e investigou,

através do cálculo do risco atribuível, o impacto de seus componentes sobre as taxas de prevalência entre adultos infectados pelo HIV. Também foram realizadas estimativas sobre a frequência de síndrome metabólica entre populações infectadas pelo HIV nas diferentes regiões do Brasil.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal em portadores de HIV/AIDS, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, que buscavam confirmação diagnóstica ou tratamento pelo Sistema Único de Saúde no ambulatório do Serviço de Atenção e Terapêutica em HIV/AIDS do Hospital Sanatório Partenon, da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, Brasil, no período de Junho de 2006 a Dezembro de 2008. O ambulatório, um dos três maiores do estado, atende gratuitamente pacientes de Porto Alegre e de cidades da região metropolitana. Uma amostra sistemática consecutiva de pacientes ambulatoriais que compareciam ao ambulatório no período da coleta de dados foram elegíveis. Indivíduos com retardo mental, restrição de liberdade ou mulheres grávidas foram excluídos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e todos os pacientes assinaram consentimento pós-informação.

Variáveis em estudo

A síndrome metabólica de acordo com o NCEP-ATPIII [9] foi identificada para pacientes que apresentavam pelo menos três entre cinco componentes: aumento da circunferência da cintura (CC; homens ≥ 102 cm e mulheres ≥ 88 cm), triglicérides ≥ 150 mg/dL ou tratamento específico, HDL-colesterol (lipoproteína de alta densidade) baixo (homens < 40 mg/dL, mulheres < 50 mg/dL ou tratamento específico), pressão arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg ou tratamento anti-hipertensivo, e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL, diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 2 ou tratamento anti-diabético. Os critérios da IDF para SM [4, 7] foram baseados na circunferência da cintura alterada, em adição a dois ou mais componentes. Os pontos de corte para a circunferência da cintura variam conforme a etnia/raça, mas uma vez que não existem pontos de corte específicos para os brasileiros usamos o ponto de corte da CC para os

sul-asiáticos (≥ 90 cm, para os homens, e ≥ 80 cm, para as mulheres). Os componentes adicionais da IDF usam os mesmos pontos de corte utilizados pelo NCEP-ATPIII [9]. A definição da AHA/NHLBI [10] utiliza os mesmos critérios do NCEP-ATPIII revisado [9], mas o ponto de corte para CC é o sugerido pela IDF [4, 7]. Para este estudo, utilizamos os mesmos aplicáveis à população sul-asiática.

Potenciais fatores de confusão também foram estudados: sexo, idade, cor da pele (autorreferida), anos completos de estudo, tempo desde o diagnóstico do HIV (relatado pelo paciente e confirmado em prontuário médico), uso de TARV nos 12 meses anteriores a entrevista (registrado no prontuário).

Coleta de dados:

Os pacientes foram entrevistados no dia de sua consulta de rotina por médicos assistentes treinados e certificados para participar do estudo. O controle de qualidade de coleta de dados foi realizado em 10% de uma amostra aleatória sistemática de entrevistas. Um questionário padronizado foi utilizado para coletar os dados, que incluiu questões referentes a características demográficas e socioeconômicas entre outras características. Variáveis relacionadas com a infecção pelo HIV e o uso de TARV foram obtidos na entrevista e confirmados no prontuário médico.

Avaliações padronizadas de pressão arterial [18, 19] foram realizadas utilizando um dispositivo validado automático (OMRON 705-CP) [20], e a média de oito medidas em duas visitas ao consultório foi usada para diagnosticar hipertensão. A circunferência da cintura foi medida com uma fita métrica flexível inelástica colocada no ponto médio entre a borda inferior das costelas e a crista ilíaca em um plano perpendicular ao eixo longitudinal do corpo, enquanto o sujeito estava equilibrado em ambos os pés, separados cerca de 20 cm, e com ambos os braços soltos livremente [4, 21]. Foram solicitados glicose e perfil lipídico com jejum de 12 horas para pacientes que não tinham sido testados nos últimos três meses, e os exames laboratoriais foram realizados com técnicas padronizadas [22-25].

Tamanho da amostra e análise estatística:

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado nas taxas de prevalência estimadas de hipertensão entre homens (22%) e mulheres (31%), com 80% de poder e nível de significância de 0,05 (bicaudal). Uma amostra de 796 pacientes seria necessária se uma proporção de 1:1 de homens e mulheres fosse registrada, aumentando para 907 pacientes para uma relação de 1:2.

As análises bivariadas foram conduzidas estratificadas por sexo, e a significância estatística foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou pela análise de variância, utilizando-se o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos, versão 16.0). O programa Interactive Risk Attributable Program (IRAP, versão 2.2.0, National Cancer Institute, Bethesda, MD) [26, 27] foi utilizado para o cálculo do risco atribuível dos componentes da SM e os correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC 95%), após o ajuste para potenciais fatores de confusão. O risco atribuível permite estimar a proporção de diagnósticos de SM explicada por cada componente da síndrome [28]. Utilizou-se padronização direta para estimar o número de pessoas infectadas pelo HIV com SM no Brasil e suas regiões, a partir das prevalências detectadas nesse estudo e da população de pessoas com HIV estimada para o Brasil [29].

RESULTADOS

Uma amostra de 1240, entre 1295, pacientes infectados pelo HIV foi incluída no estudo, 15 se recusaram a participar e 40 preenchiam os critérios de exclusão. A Tabela 1 mostra que os participantes tinham idade de $38,6 \pm 10,1$ anos e a maioria eram brancos. Os homens foram, em média, mais velhos, completaram mais anos na escola e o tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV foi maior do que nas mulheres. O uso de inibidores de protease, por outro lado, foi mais freqüente entre as mulheres.

A Tabela 2 mostra que a circunferência da cintura (pela definição da IDF), os triglicerídeos e o HDL-C foram os componentes mais prevalentes; e todos os componentes, exceto a glicemia de jejum, foram significativamente diferentes entre homens e mulheres. Alteração de triglicerídeos foi mais prevalente entre os homens e a circunferência da cintura (pela definição da IDF) entre as

mulheres. No entanto, não houve diferença na prevalência da SM com base nos três critérios diagnósticos.

A Figura 1 mostra que a síndrome metabólica pela definição AHA/NHLBI aumentou com a idade ($P < 0,001$) entre homens e mulheres ($P = 0,001$) em uso de TARV. No entanto, entre os participantes sem uso de TARV aumentou com a idade ($P < 0,001$), mas não variou significativamente por sexo ($P = 0,1$).

A Tabela 3 mostra os riscos atribuíveis ajustados para os componentes da SM por sexo. O risco atribuível para a circunferência da cintura explicou 80% da prevalência de SM pelo critério da AHA/NHLBI entre os homens, enquanto os triglicerídeos tiveram o maior impacto sobre a prevalência da síndrome metabólica de acordo com todos os critérios, independentemente da idade, cor da pele e uso de TARV. Para as mulheres, a circunferência da cintura explicou, pelo menos 80% de prevalência de síndrome metabólica de acordo com o NCEP-ATPIII ou AHA/NHLBI, enquanto que para a definição da IDF impactos semelhantes foram detectados para os componentes HDL-colesterol, triglicerídeos e pressão arterial.

As regiões sul e sudeste do Brasil apresentaram a maior população de indivíduos infectados pelo HIV com SM. Os indivíduos destas duas regiões foram responsáveis por 80% dos infectados pelo HIV com SM, em relação à população total, com ambas as condições. Os critérios AHA/NHLBI incluíram o maior número de indivíduos, cerca de 30% a mais em relação ao NCEP-ATPIII e 11% em relação à definição da IDF.

DISCUSSÃO

Nesta grande amostra infectada pelo HIV, a prevalência geral de síndrome metabólica foi clinicamente significativa em qualquer das classificações utilizadas para a definição de síndrome metabólica. O critério da AHA/NHLBI representou a maior prevalência de síndrome metabólica comparativamente ao NCEP-ATPIII e IDF, o que é explicado pelos pontos de corte inferiores e a retirada da circunferência da cintura como componente obrigatório para o diagnóstico. A prevalência da maioria dos componentes da SM difere

consideravelmente entre homens e mulheres, mas a prevalência global não varia por sexo. Embora as três definições de SM fossem baseadas nos mesmos componentes, os valores dos pontos de corte para circunferência da cintura diferem marcadamente no NCEP-ATPIII e IDF, bem como a hierarquia da obesidade central. Este estudo também estimou que risco atribuível dos componentes utilizados para o diagnóstico da SM, a fim de avaliar separadamente a contribuição de cada um sobre a prevalência de síndrome metabólica. Essa abordagem pressupõe que os componentes anormais da SM estão aleatoriamente distribuídos entre a população infectada pelo HIV. Entretanto, os componentes podem ocorrer de forma agregada como consequência da TARV e, neste caso, o risco atribuível pode estar superestimado. A TARV pode causar anormalidades no metabolismo de lipídios e glicose [15, 16, 30], mas essas mudanças também podem ser causadas pela infecção pelo HIV [30, 31]. A fim de minimizar os fatores de confusão, os riscos atribuíveis foram ajustados para idade, cor da pele e uso de TARV.

Este estudo detectou menor prevalência de síndrome metabólica, pela definição do NCEP-ATPIII, do que previamente descrito [17, 32, 33]. Esta diferença pode ser explicada pelo número semelhante de homens e mulheres nesse estudo e a quantidade (66%) de usuários de TARV, comparativamente a predominância de homens e ao maior uso de TARV nos demais estudos.

A prevalência de SM com base na definição da IDF neste estudo foi semelhante [14] ou superior [13] do que em outros estudos, o que pode ser parcialmente explicado pela alta taxa de lipodistrofia detectada entre os voluntários italianos [34], e os pontos de corte da circunferência da cintura, que para os brasileiros devem ser os mesmos recomendados para os sul-asiáticos [4, 7].

Este estudo detectou alta prevalência de síndrome metabólica entre homens e mulheres com a circunferência abdominal anormal pela IDF e AHA/NHLBI. Os pontos de corte para circunferência da cintura utilizada para sul-asiáticos podem ser excessivamente baixos para os brasileiros, mas eles foram utilizados anteriormente, em contextos diferentes, entre populações não

infectadas pelo HIV [35, 36]. A alta prevalência de síndrome metabólica encontrada entre as mulheres parece estar relacionada à frequência aumentada de obesidade central, HDL-colesterol baixo e maior uso de inibidores da protease em comparação com os homens. Uma vez que a circunferência da cintura é um componente obrigatório do IDF, o seu impacto, quando avaliado pelo risco atribuível, sobre o diagnóstico de síndrome metabólica foi de 100%.

No entanto, outros componentes também contribuem para a prevalência da síndrome metabólica, e mudanças na sua distribuição na população podem resultar em uma redução substancial nos casos de SM, principalmente, modificações nos triglicerídeos e circunferência da cintura entre os homens e circunferência da cintura, no caso das mulheres. A utilização do risco atribuível no estudo da SM em indivíduos infectados pelo HIV como uma medida capaz de estimar o impacto de cada um dos seus componentes pode ser um critério utilizado para estabelecer a necessidade e prioridades de tratamento e metas que devem ser alcançadas na manutenção desta terapia.

Segundo a estimativa apresentada, a população infectada pelo HIV, que apresenta SM está concentrada no sudeste e sul do Brasil, regiões que estão entre aquelas com PIB (produto interno bruto) mais alto e tem melhor comunicação de casos de infecção pelo HIV. Algum potencial viés pode ter ocorrido ao extrapolar a prevalência de síndrome metabólica para outras partes do Brasil, especialmente, por não termos dados originais sobre a prevalência de cada um dos componentes da síndrome nas diferentes regiões. Apesar disso, exceto no que se refere à circunferência da cintura, os outros pontos de corte dos componentes tem sido usados em todo o mundo e dificilmente influenciariam a prevalência de SM. Entre as causas do esperado aumento da prevalência de SM entre os portadores do HIV estão o número crescente de agentes antirretrovirais disponíveis, a duração do tratamento e o envelhecimento da população [37]. O impacto dos triglicerídeos e da circunferência da cintura no diagnóstico de SM pelos diferentes critérios evidencia as conseqüências de utilizarem-se diferentes definições de SM na implementação de quaisquer estratégias que visem atuar sobre o impacto da doença na população. Da mesma forma, a adoção de diferentes definições de

SM pode mudar significativamente a definição de populações em maior risco cardiovascular e a necessidade de assistência prioritária [37].

A abordagem singular utilizada neste estudo para avaliar o impacto de cada componente da SM isoladamente com uso do risco atribuível expresso em porcentagem, pode ser útil para comparar o efeito de intervenções destinadas a modificar a prevalência da SM e de suas conseqüências na população infectada pelo HIV.

REFERÊNCIAS

1. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005,28:1769-78.
2. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007,30:8-13.
3. Hall WD, Watkins LO, Wright JT, Jr., Wenger NK, Kumanyika SK, Gavin JR, 3rd, *et al.* The metabolic syndrome: recognition and management. *Dis Manag* 2006,9:16-33.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005,366:1059-62.
5. NIH. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Publication 01-3670, National Institutes of Health, Bethesda, MD.* 2002.
6. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002,106:3143-3421.
7. IDF. The IDF Consensus Worldwide Definition of The Metabolic Syndrome. In; 2006.
8. 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* 2004,109:433-8.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005,112:2735-52.
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009,120:1640-5.
11. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002,287:356-9.
12. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004,27:2444-9.
13. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007,30:113-9.
14. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, *et al.* HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,45:426-31.
15. Grinspoon SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005,118 Suppl 2:S23-28.
16. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003,63:2555-74.

17. Hansen BR, Petersen J, Haugaard SB, Madsbad S, Obel N, Suzuki Y, Andersen O. The prevalence of metabolic syndrome in Danish patients with HIV infection: the effect of antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009,10:378-87.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003,289:2560-72.
19. SBC. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005,84 Suppl 1:S1-28.
20. O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit* 1996,1:55-61.
21. NHANESIII. National Health and Nutritional Examination Survey III: Body Measurements (Anthropometry). In: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/NCHZ/MANUALS/ANTRO.PDF Westat, Inc.; 1988.
22. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972,18:499-502.
23. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973,19:476-82.
24. Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J Clin Pathol* 1969,22:158-61.
25. PN/DST/AIDS. Ministério da Saúde do Brasil - Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS - Rede Nacional de Laboratórios de CD4+/CD8+ e de Carga Viral. In: <http://www.aids.gov.br/data/>; 2009.
26. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003,95:1404-13.
27. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004,364:937-52.
28. Levine B. What does the population attributable fraction mean? *Prev Chronic Dis* 2007,4:A14.
29. Szwarcwald CL, Castilho EA. [Estimated number of HIV-infected individuals aged 15-49 years in Brazil, 1998]. *Cad Saude Publica* 2000,16:135-141.
30. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989,86:27-31.
31. Meenan J, Mooney E, Mosquita N, Johnson AH, Collins P, Feely J, Mulcahy FM. The impact of HIV disease progression on serum lipoproteins. *AIDS* 1992,6:1551-2.
32. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, Wanke C. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,43:458-66.
33. Squillace N, Zona S, Stentarelli C, Orlando G, Beghetto B, Nardini G, et al. Detectable HIV Viral Load Is Associated With Metabolic Syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 52:459-64.
34. Bonfanti P, Ricci E, de Socio G, Zeme D, Carradori S, Penco G, et al. Metabolic syndrome: a real threat for HIV-positive patients?: Results from the SIMONE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,42:128-31.
35. Gus M, Cichelero FT, Moreira CM, Escobar GF, Moreira LB, Wiehe M, et al. Waist circumference cut-off values to predict the incidence of hypertension: an estimation from a Brazilian population-based cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009,19:15-9.

36. Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause* 2006,13:280-5.
37. Jerico C, Knobel H, Montero M, Ordonez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, *et al.* Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005,28:132-7.

Tabela 1. Características dos pacientes com HIV/AIDS [N (%) ou média \pm DP]

	Total (N= 1240)	Homens (N = 628)	Mulheres (N=612)	Valor P
Idade (anos)	38.6 \pm 10,1	39,5 \pm 9,6	37,7 \pm 10,4	0,003
Escolaridade (anos)	7,5 \pm 4,1	8,1 \pm 4,2	6,8 \pm 3,8	<0,001
Cor da pele branca	692 (55,8)	380 (60,5)	312 (51,0)	<0,001
Carga Viral <50 cópias/ml	508 (41,6)	268 (43,4)	240 (39,8)	0,2
CD4 (cels/mm ³)				0,3
<200	181 (14,8)	99 (16,0)	82 (13,5)	
200-350	295 (24,0)	153 (24,7)	142 (23,4)	
>350	751 (61,2)	368 (59,4)	383 (63,1)	
Uso TARV	815 (65,7)	420 (66,9)	395 (64,5)	0,4
Uso de inibidores da protease	468 (37,7)	212 (33,8)	257 (42,0)	0,003
Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV (anos)	4,9 \pm 4,2	5,2 \pm 4,6	4,6 \pm 3,8	0,01

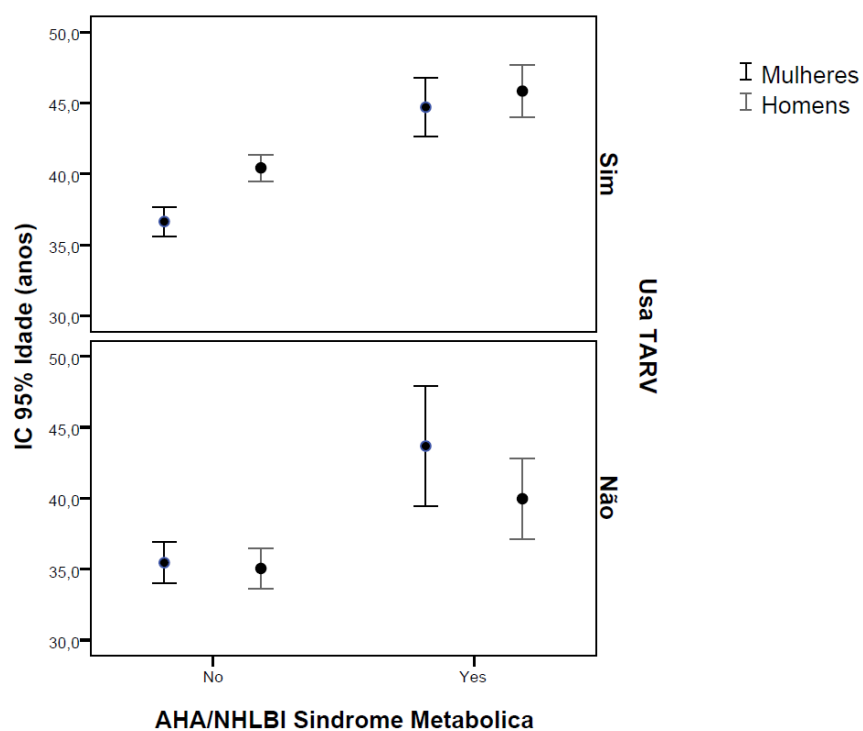


Figura 1. Distribuição etária de indivíduos com Síndrome Metabólica de acordo com a AHA/NHLBI ($P < 0,001$) por sexo ($P = 0,001$) entre os que usam TARV e os sem uso de TARV (valores de $P < 0,001$ e $0,1$, respectivamente).

Tabela 2. Prevalência de Síndrome Metabólica e seus componentes de acordo com diferentes critérios por sexo[‡] [% e (95%IC)]

	Total	Homens	Mulheres	Valor P
Circunferência da cintura [‡]	20,9 (18,6-23,2)	8,1 (6,0-10,2)	34,0 (30,2 – 37,8)	<0,001
Circunferência da cintura ^{**}	46,4 (43,6-49,2)	34,7 (31,0 – 38,4)	58,3 (54,4 – 62,2)	<0,001
Pressão arterial ≥130/85 mmHg*	28,3 (25,8-30,8)	31,7 (28,1 – 35,3)	24,8 (21,4 – 28,2)	0,007
HDL-Colesterol <40 or < 50 mg/dl *	38,8 (36,1-41,5)	33,8 (30,1 – 37,5)	44,0 (40,1 – 47,9)	<0,001
Triglicerídeos ≥150 mg/dl*	35,9 (33,2-38,6)	41,8 (37,9 – 45,7)	29,9 (26,3 – 33,5)	<0,001
Glicemia jejum ≥100 mg/d*	15,1 (13,1-17,1)	15,1 (12,3-17,9)	15,0 (12,2 – 17,8)	0,9
Síndrome Metabólica – NCEP-ATPIII	17,2 (12,1-22,3)	15,2 (7,9 – 22,5)	19,2 (12,1 – 26,3)	0,06
Síndrome Metabólica – IDF	22,1 (17,2-27,0)	20,7 (13,7 – 27,7)	23,5 (16,5 – 30,5)	0,2
Síndrome Metabólica – AHA/NHLBI	24,7 (19,8 – 29,5)	24,6 (17,7 – 31,4)	24,8 (17,9 – 31,7)	0,9

* Valores alterados ou em tratamento específico

[‡] Pontos de corte por sexo: NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) ≥ 102 cm nos homens, ≥ 88 cm nas mulheres;

^{**} IDF (International Diabetes Federation) e AHA/NHLBI ≥ 90 cm nos homens, ≥ 80 cm nas mulheres

Tabela 3. Risco atribuível à população † (IC 95%) para os componentes da síndrome metabólica de acordo com a definição de critérios por ‡ sexo

	NCEP-ATPIII	IDF	AHA/NHLBI
Homens			
Circunferência da cintura **	33,1 (23,1 - 43,1)	-	80,6 (73,3 – 87,8)
HDL-Colesterol <40 or <50 mg/dl [‡]	65,2 (52,9 - 77,5)	37,9 (25,2 - 50,6)	50,2 (39,6 – 60,7)
Triglicérides ≥150 mg/dl	88,8 (80,9 – 96,7)	74,3 (64,7 - 83,9)	79,4 (71,7 – 87,2)
Glicemia jejum ≥100 mg/d	42,6 (31,2 - 53,9)	33,5 (23,9 - 43,2)	37,1 (28,5 – 45,7)
Blood pressure ≥130/85 mmHg	68,0 (56,5 - 79,6)	55,4 (44,2 - 66,7)	59,2 (49,5 – 68,9)
Mulheres			
Circunferência da cintura **	80,4 (72,1 – 88,7)	-	89,8 (82,9 – 96,7)
HDL-Colesterol <40 or <50 mg/dl [‡]	66,7 (55,8 – 77,6)	60,7 (50,1 – 71,2)	63,0 (53,1 – 72,9)
Triglicérides ≥150 mg/dl	64,1 (53,5 – 74,7)	61,2 (51,7 – 70,8)	62,2 (53,0 – 71,4)
Glicemia jejum ≥100 mg/d	44,5 (34,5 - 54,4)	38,9 (30,0 – 47,9)	40,8 (32,3 – 49,4)
Blood pressure ≥130/85 mmHg	62,6 (52,5 – 72,8)	57,4 (47,9 – 66,9)	58,8 (49,7 – 67,8)

[†]RAP ajustado para idade, cor da pele e uso de TARV

[‡] Pontos de corte por sexo

**NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) ≥ 102 cm nos homens, ≥ 88 cm nas mulheres; IDF (International Diabetes Federation) and AHA/NHLBI definition ≥ 90 cm nos homens, ≥ 80 cm nas mulheres

Tabela 4. Estimativa do número de pacientes com HIV/AIDS com Síndrome Metabólica, no Brasil e suas regiões geográficas pelos critérios do NCEP-ATPIII *, IDF e AHA/NHLBI*** entre homens e mulheres

	Região Sul	Região Sudeste	Região Centro-Oeste	Região Nordeste	Região Norte	Brasil
Homens						
NCEP-ATPIII	9.389	33.727	3.353	5.741	1.797	54.007
IDF	12.786	45.931	4.566	7.818	2.448	73.549
AHA/NHLBI	15.195	54.584	5.427	9.291	2.909	87.407
Mulheres						
NCEP-ATPIII	7.136	20.882	2.319	3.436	1.096	34.869
IDF	8.735	25.558	2.838	4.206	1.341	42.678
MetS-H	9.218	26.972	2.995	4.439	1.415	45.039
Total						
NCEP-ATPIII	17.018	56.871	5.872	9.575	3.015	92.350
IDF	21.866	73.073	7.544	12.302	3.874	118.659
AHA/NHLBI	24.438	81.670	8.432	13.750	4.330	132.619

* National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III

** International Diabetes Federation

*** American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute

Fatores de risco para síndrome metabólica em pacientes com HIV.

Paulo Ricardo de Alencastro^{1,2}, Sandra Costa Fuchs³, em nome de todos os co-autores.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, R. Ramiro Barcelos 2600, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

² Hospital Sanatório Partenon, Secretaria Estadual da Saúde, Rio Grande do Sul, Brazil.

³ Ministério da Ciência e Tecnologia e Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS/CNPq), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, R. Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisa Clínica.

Título Resumido: Fatores de risco para síndrome metabólica em pacientes com HIV

Endereço para correspondência

Paulo Ricardo de Alencastro

Rua Gen. Souza Doca, 254/203

Porto Alegre – Rio Grande do Sul - Brasil

CEP 90.630-050

Fone: 55-51-32080103/Fax: 55-51-33183371

E-mail: paulo.alencastro60@gmail.com

SUMÁRIO

Introdução: A Síndrome Metabólica (SM) caracteriza-se pela presença de hiperinsulinemia ou resistência à insulina. São considerados no seu diagnóstico a presença de intolerância à glicose, obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial. Além de estar associada a aumento do risco para doença cardiovascular, a SM está associada ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Poucos estudos populacionais avaliaram a prevalência de síndrome metabólica e seus fatores de risco, tanto no Brasil quanto em outros países. Informação de base populacional é ainda mais escassa entre os portadores do HIV.

Objetivo: Identificar fatores de risco independentes para síndrome metabólica pelo critério da *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) em uma população de pacientes infectados pelo HIV.

Desenho do estudo: Estudo transversal em portadores de HIV/AIDS, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, que buscavam confirmação diagnóstica ou tratamento pelo Sistema Único de Saúde no ambulatório do Serviço de Atenção e Terapêutica em HIV/AIDS do Hospital Sanatório Partenon (Porto Alegre, RS, Brasil), no período de Junho de 2006 a Dezembro de 2008. Entrevistadores treinados utilizaram questionário e materiais padronizados para coleta de dados. Caracterizou-se síndrome metabólica pelos critérios do AHA/NHLBI. Colesterol total e frações, triglicerídeos e glicemia após de jejum de 12 horas foram dosados.

Resultados: Foram incluídos 1240, entre 1295 portadores do HIV elegíveis. Entre os homens, foram identificados como independentemente associadas a SM através de análise multivariada idade, escolaridade, atividade física, índice de massa corporal e uso de terapia antirretroviral altamente ativa. Também entre os homens, o controle para inúmeros fatores de confusão reduziu parcialmente a magnitude da associação entre SM e idade, enquanto que a associação com obesidade tornou-se mais evidente. Entre as mulheres, a análise multivariada determinou redução na magnitude das associações entre SM e idade ou índice de massa corporal, tendo, entretanto, tornado significativa a associação com uso de inibidores de protease. A associação entre SM e uso de terapia antirretroviral de alta ação manteve, na análise multivariada, apenas tendência à associação.

Conclusão: Foram identificadas características associadas à prevalência de síndrome metabólica em homens e mulheres portadores do HIV. Em ambos os sexos, idade e índice de massa corporal associaram-se direta e independentemente com SM. A associação entre o uso da terapia antirretroviral altamente ativa e a SM pode ser confirmado entre os homens, mas não entre as mulheres.

Descritores: HIV, síndrome metabólica, fatores de risco, terapia antirretroviral.

INTRODUÇÃO

Síndrome Metabólica (SM) caracteriza-se pela presença de hiperinsulinemia ou resistência à insulina, intolerância à glicose, obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial [1-5]; além de implicar risco para doença cardiovascular (DCV), SM está associada ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [4, 6-8]. Em pacientes infectados pelo HIV, a prevalência de síndrome metabólica (SM) variou de 14% a 45,4%, dependendo do critério diagnóstico e de características da população [9-17]. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de SM, em portadores do HIV, têm sido descritos gênero [9], idade [9, 12, 16, 18], índice de massa corporal (IMC) [10, 12, 18], carga viral detectável [10, 16] e exposição aos antirretrovirais [10, 12, 15].

No Brasil, assim como em outros países, poucos estudos populacionais avaliaram a prevalência de síndrome metabólica [19] e um número particularmente reduzido, em portadores do HIV [18]. O aumento do número de pessoas com SM e o risco de DM2 e DCV em portadores de HIV mostram a grande necessidade da caracterização dos seus fatores de risco nessa população para o planejamento de estratégias de prevenção e controle mais específicas.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal em portadores de HIV/AIDS, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, que buscavam confirmação diagnóstica ou tratamento no ambulatório do Serviço de Atenção e Terapêutica em HIV/AIDS do Hospital Sanatório Partenon, da Secretaria Estadual de Saúde do RS, no período de Junho de 2006 a Dezembro de 2008. O ambulatório, um dos três maiores do estado, atende gratuitamente pacientes de Porto Alegre e de cidades da região metropolitana. Foram excluídas gestantes, pacientes com retardo mental e em regime de restrição de liberdade. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e todos os pacientes assinaram consentimento informado.

Variáveis em estudo

Utilizou-se questionário padronizado para coleta de dados sobre características demográficas, socioeconômicas, fatores de risco para doença cardiovascular, uso de antirretrovirais e evolução clínica da doença. A idade foi caracterizada subtraindo-se a data de nascimento da data da entrevista; cor da pele foi auto-referida e categorizada como branca e não branca e a escolaridade foi medida pelo número de anos completados na escola. O tratamento antirretroviral potente foi definido pelo uso de três ou mais medicamentos nos últimos 12 meses. O tempo de diagnóstico do HIV foi relatado pelo paciente e confirmado em prontuário médico, através das datas do teste anti-HIV e da entrevista. Tabagismo foi investigado pelo consumo de 100 ou mais cigarros na vida e atual, classificando os participantes em fumantes, ex-fumantes ou não fumantes. A exposição ao tabaco durante a vida foi calculada para ex-fumantes e fumantes atuais pelo número de maços fumados por dia (1 maço = 20 cigarros) multiplicados pelo número de anos que fumou [20-22]. Para fins de análise, caracterizaram-se os fumantes em ≥ 20 ou <20 maços por ano. Atividade física foi estimada através do questionário – IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) [23], sendo considerado fisicamente ativo o indivíduo que acumulou 30 minutos ou mais de atividades moderadas a vigorosas em 5 dias da semana (150 min/semana) [24, 25].

Aferiu-se pressão arterial de forma padronizada [26] durante a entrevista, utilizando-se equipamento OMRON CP-705 [27], e a média das oito aferições, realizadas em duas visitas diferentes.

Dosaram-se glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, CD4 e carga viral em datas próximas a da entrevista, com intervalo máximo de três meses. Caracterizou-se síndrome metabólica pelos critérios do AHA/NHLBI (*American Heart Association and National Heart, Lung, and Blood Institute*) [28] pela presença de circunferência abdominal ≥ 90 cm, nos homens, ou ≥ 80 cm, nas mulheres; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL ou tratamento específico; colesterol HDL < 40 mg/dL, nos homens, ou < 50 mg/dL, nas mulheres, ou tratamento específico; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento específico; glicemia

de jejum ≥ 100 mg/dL, tratamento específico ou DM2. A agregação de três critérios caracterizava SM.

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no dia da consulta de rotina através de entrevista, por membros da equipe (médicos e assistentes de pesquisa) treinados e certificados para realizarem a coleta de dados, com aferição da pressão arterial e antropometria. Repetiram-se cerca de 5% das entrevistas para controle de qualidade. Os exames laboratoriais foram realizados utilizando-se técnicas padronizadas [29-32].

Peso (kg) e altura (m) foram aferidos, com paciente vestindo um mínimo de roupas e pés descalços, utilizando-se balança antropométrica (Filizola® modelo adulto 31, Indústrias Filizola S.A. São Paulo/SP, Brasil) com precisão de 100 g e régua antropométrica com 0,5 cm. Índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg)/altura(m)². Circunferência da cintura foi aferida no ponto médio entre crista íliaca e o rebordo costal inferior [4, 33]; circunferência do quadril foi medida na altura do trocanter maior e no ponto de maior protuberância glútea.

Cálculo de tamanho da amostra e análise estatística

O cálculo de tamanho de amostra baseou-se na estimativa de que 15% dos pacientes sem tratamento antirretroviral altamente potente (TARV) e 22% dos pacientes em TARV apresentariam SM, sendo necessário estudar pelo menos 510 pacientes para obter-se poder de 80% e intervalo de confiança de 95%. Análises realizadas separadamente para homens e mulheres levaram a duplicação da amostra, com sua ampliação para manter o poder na análise multivariada.

Utilizou-se teste do qui-quadrado de Pearson para análise de variáveis categóricas e análise de variância para as contínuas, realizadas no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos), versão 16.0.

Investigaram-se as associações entre os fatores de risco e a presença de SM através da regressão de Poisson modificada, calculando-se razões de prevalências ajustadas e seus intervalos de confiança (95%IC). Fatores de confusão foram selecionados entre as características associadas com SM (valor $P \leq 0,2$), na análise bivariada. Entre os homens, idade, cor da pele, escolaridade, tabagismo, atividade física, IMC, tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV e uso de TARV; e, entre as mulheres, idade, tabagismo, IMC, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV e uso de TARV foram co-fatores nas análises multivariadas. Variáveis determinantes do uso de TARV – carga viral e CD4 - não foram incluídas na modelagem como fatores de confusão, pela colinearidade com uso de TARV. Definiu-se tendência à associação por $0,05 < \text{valor } P < 0,1$.

RESULTADOS

Foram incluídos 1240, entre 1295, pacientes portadores do HIV convidados a participar; 15 recusaram-se e 40 foram excluídos devido à idade, por estar em restrição de liberdade ou ser gestante. Os participantes apresentavam, em média, $38,6 \pm 10,1$ anos de idade, e aproximadamente metade era constituída por homens. Tabela 1 mostra que os homens eram mais velhos, predominantemente brancos, tinham maior escolaridade e maior tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV. Os homens mais frequentemente eram fumantes, sedentários e apresentavam níveis mais elevados de pressão arterial. Já as mulheres praticavam atividade física e faziam uso de inibidores de protease com maior frequência, apresentavam, em média, maior IMC e circunferência da cintura. A prevalência de SM foi de 24,7%, sendo 24,6% nos homens e 24,8% nas mulheres, não havendo diferença significativa entre os sexos.

Observa-se, na Tabela 2, que a maior parte dos fatores de risco associou-se significativamente com SM, em homens. Na análise multivariada, mantiveram-se independentemente associados com SM, idade, escolaridade, atividade física, IMC e uso de TARV. O controle para inúmeros fatores de confusão reduziu parcialmente a magnitude da associação com idade, enquanto para

outras características, como obesidade, o risco tornou-se mais evidente. Para variáveis como o tempo de infecção pelo HIV e CD4, as associações perderam a significância estatística ou mantiveram apenas tendência à associação.

Entre as mulheres, diferentemente dos homens, a seleção de fatores de confusão para análise multivariada resultou em modelo com menor número de fatores de confusão, incluindo idade, tabagismo, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, IMC e uso de TARV. O controle para fatores de confusão determinou atenuação na magnitude das associações entre SM e idade, IMC; tornou significativa a associação com uso de inibidores de protease e manteve apenas tendência à associação com o uso de TARV.

DISCUSSÃO

Esse estudo identificou características associadas à prevalência de síndrome metabólica, separadamente para homens e mulheres. Em ambos os casos, idade e índice de massa corporal associaram-se direta e independentemente com SM em pacientes infectados pelo HIV. O efeito do uso de TARV sobre a prevalência de SM pode ser confirmado para os homens, mas não para as mulheres. Contudo as associações apresentaram a mesma direção e a redução na magnitude da associação pode decorrer de falta de poder estatístico. Confirmando essa possibilidade, o controle de confundidores tornou evidente o aumento na prevalência de SM com o uso de IP. Embora estudos transversais não permitam estabelecer relação de causalidade, esse estudo confirmou o papel de antirretrovirais descrito em alguns estudos [11]. Resistência à insulina tem um papel determinante na patogênese da síndrome metabólica relacionada ao HIV/AIDS e é mais freqüentemente detectada entre pacientes em uso de TARV [1, 34-36].

A prevalência de SM detectada nesse estudo foi inferior a descrita no estudo de Hansen et al [15], possivelmente devido ao critério utilizado para diagnóstico diverso [28] e pela predominância de homens e uso de TARV nessa população. Contudo, a prevalência de cerca de 24% foi semelhante [10, 16] ou mais elevada [9, 11, 12] do que outros estudos possivelmente devido ao critério usado na definição de SM .

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de SM, esse estudo confirmou o risco de aumentar a prevalência com a idade [9, 12, 16, 18], o índice de massa corporal [10, 12, 18], e o uso de antirretrovirais [10, 12, 15]. Contudo, não se confirmou o descrito para sexo [9]. Idade avançada provavelmente afeta todos os níveis da patogenia da SM, o que explicaria o aumento na prevalência de SM à medida que aumenta a idade [2].

Carga viral detectável se mostrou inversamente associada ao risco de SM, o que sugere que não controlar a viremia com TARV acarretaria menor risco de desenvolver SM. Independentemente de resultados prévios [10, 16], nesse estudo, o efeito manteve-se mesmo após o controle para TARV.

Esse resultados diverge do verificado por Squillace et al [16], no qual viremia persistente foi fator preditor para o desenvolvimento de SM, sugerindo ação direta do HIV na indução da resistência à insulina [37]. Jacobson et al [10] também encontraram maior risco de SM com viremia elevada sugerindo, porém, que a viremia elevada estaria associada com baixos níveis de HDL-colesterol causados pelo HIV [38], o que explicaria a SM.

A obesidade é considerada o principal fator de risco para o aumento da prevalência de SM segundo o NCEP-ATPIII [39] e o IDF [4]. A resistência à insulina geralmente surge com o aumento da gordura corporal, sugerindo que esteja associada à obesidade.

Nesse estudo homens com maior escolaridade apresentaram maior risco de desenvolver SM, assim como aqueles que não praticavam atividade física, condições associadas à obesidade e aumento da resistência à insulina [40, 41].

Contudo, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Por ser um estudo transversal não permite determinar a temporalidade entre as exposições e SM, podendo atividade física, por exemplo, resultar da condição específica mais do que estar associado ao risco de desenvolver. Portanto, causalidade reversa é um explicação potencial para algumas associações, mas não para idade e outras exposições de interesse.

Apesar da fisiopatogenia da síndrome metabólica não estar plenamente estabelecida para pacientes infectados pelo HIV, a antecipação do risco e o diagnóstico precoce devem fazer parte do acompanhamento clínico, visando à instituição de medidas que possam retardar sua instalação e reduzir suas repercussões sobre o desenvolvimento de doença cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Grinspoon SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005,118 Suppl 2:S23-8.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002,287:356-9.
3. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005,149:33-45.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005,366:1059-62.
5. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001,32:130-9.
6. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005,28:1769-78.
7. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007,30:8-13.
8. Hall WD, Watkins LO, Wright JT, Jr., Wenger NK, Kumanyika SK, Gavin JR, 3rd, et al. The metabolic syndrome: recognition and management. *Dis Manag* 2006,9:16-33.
9. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,45:426-31.
10. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, Wanke C. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,43:458-66.
11. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007,30:113-9.
12. Jerico C, Knobel H, Montero M, Ordonez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005,28:132-7.
13. Bruno R, Gazzaruso C, Sacchi P, Zocchetti C, Giordanetti S, Garzaniti A, et al. High prevalence of metabolic syndrome among HIV-infected patients: link with the cardiovascular risk. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,31:363-5.
14. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care* 2002,25:1253-4.
15. Hansen BR, Petersen J, Haugaard SB, Madsbad S, Obel N, Suzuki Y, Andersen O. The prevalence of metabolic syndrome in Danish patients with HIV infection: the effect of antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009,10:378-87.
16. Squillace N, Zona S, Stentarelli C, Orlando G, Beghetto B, Nardini G, et al. Detectable HIV Viral Load Is Associated With Metabolic Syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 52:459-64.
17. Alencastro PR, Fuchs, S.C.; et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Attributable Risk to its components among HIV/AIDS patients: comparison of

- NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definition criteria between men and women. Unpublished. 2010.
18. 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* 2008,52:658-67.
 19. SBC. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005,84 Suppl 1:S1-28.
 20. Bernaards CM, Twisk JW, Snel J, Van Mechelen W, Kemper HC. Is calculating pack-years retrospectively a valid method to estimate life-time tobacco smoking? A comparison between prospectively calculated pack-years and retrospectively calculated pack-years. *Addiction* 2001,96:1653-61.
 21. Halmenschlager G, Rossetto S, Lara GM, Rhoden EL. Evaluation of the effects of cigarette smoking on testosterone levels in adult men. *J Sex Med* 2009,6:1763-72.
 22. Cui Q, Carruthers S, Mclvor A, Smaill F, Thabane L, Smieja M. Effect of smoking on lung function, respiratory symptoms and respiratory diseases amongst HIV-positive subjects: a cross-sectional study. *AIDS Res Ther* 2010,7:6-15.
 23. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, *et al.* International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003,35:1381-95.
 24. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, *et al.* Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995,273:402-7.
 25. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007,116:1081-93.
 26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003,289:2560-72.
 27. O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit* 1996,1:55-61.
 28. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009,120:1640-5.
 29. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972,18:499-502.
 30. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973,19:476-82.
 31. Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J Clin Pathol* 1969,22:158-61.
 32. PN/DST/AIDS. Ministério da Saúde do Brasil - Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS - Rede Nacional de Laboratórios de CD4+/CD8+ e de Carga Viral. In: <http://www.aids.gov.br/data/>; 2009.
 33. NHANESIII. National Health and Nutritional Examination Survey III: Body Measurements (Anthropometry). In: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/NCHZ/MANUALS/ANTRO.PDF *F Westat, Inc.*; 1988.

34. Zimmet P. Epidemiology of diabetes mellitus and associated cardiovascular risk factors: focus on human immunodeficiency virus and psychiatric disorders. *Am J Med* 2005,118 Suppl 2:S3-8.
35. Walli R, Goebel FD, Demant T. Impaired glucose tolerance and protease inhibitors. *Ann Intern Med* 1998,129:837-8.
36. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C, *et al.* Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998,12:F167-73.
37. Shrivastav S, Kino T, Cunningham T, Ichijo T, Schubert U, Heinklein P, *et al.* Human immunodeficiency virus (HIV)-1 viral protein R suppresses transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor {gamma} and inhibits adipocyte differentiation: implications for HIV-associated lipodystrophy. *Mol Endocrinol* 2008,22:234-47.
38. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, Gibert C, Rappoport C, Visnegarwala F, *et al.* Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. *HIV Med* 2005,6:114-21.
39. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005,112:2735-52.
40. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, *et al.* Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004,53:2087-94.
41. Cameron AJ, Boyko EJ, Sicree RA, Zimmet PZ, Soderberg S, Alberti KG, *et al.* Central obesity as a precursor to the metabolic syndrome in the AusDiab study and Mauritius. *Obesity (Silver Spring)* 2008,16:2707-16.

Tabela 1. Características dos pacientes infectados pelo HIV de acordo com sexo [N (%) ou média ± DP]

	Geral N = 1240	Homens N = 628	Mulheres N = 612	Valor P
Idade (anos)	38,6 ± 10,1	39,5 ± 9,6	37,7 ± 10,4	0,003
Cor da pele branca	692 (55,8)	380 (60,5)	312 (51,0)	< 0,001
Escolaridade (anos)	7,5 ± 4,1	8,1 ± 4,2	6,9 ± 3,8	< 0,001
Tabagismo (maços-ano)				< 0,001
≥ 20	320 (25,8)	206 (32,8)	114 (18,6)	
1 - 19	498 (40,2)	240 (38,2)	258 (42,2)	
0	422 (34,0)	182 (29,0)	240 (39,2)	
Atividade física (min/semana)				0,005
< 150	524 (42,3)	290 (46,2)	234 (38,2)	
≥ 150	716 (57,7)	338 (53,8)	378 (61,8)	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	24,9 ± 4,4	24,4 ± 3,7	25,4 ± 5,1	<0,001
Circunferência da cintura ≥90/80cm (homens/mulheres)	575 (46,4)	218 (34,7)	357 (58,3)	<0,001
Pressão arterial ≥130/85 mmHg ou tratamento	351 (28,3)	199 (31,3)	152 (24,8)	0,007
HDL-colesterol <40/50 (homens/mulheres) ou tratamento	481 (38,8)	212 (33,8)	269 (44,0)	<0,001
Triglicerídeos ≥150mg/dl ou tratamento	441 (35,9)	360 (58,2)	182 (29,9)	<0,001
Glicose ≥100mg/dl ou tratamento	187 (15,1)	95 (15,1)	92 (15,0)	1,0
Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV (anos)	4,9 ± 4,2	5,2 ± 4,6	4,6 ± 3,8	0,01
CD4 > 350 (cel/mm ³)	751 (61,2)	368 (59,4)	383 (63,1)	0,2
Carga viral <50 cópias/ml	508 (41,6)	268 (43,4)	240 (39,8)	0,2
Uso de TARV	815 (65,7)	420 (66,9)	395 (64,5)	0,4
Uso de IP	468 (37,7)	212 (33,8)	256 (41,8)	0,003

Tabela 2. Fatores de risco para síndrome metabólica (AHA/NHLBI) em homens infectados pelo HIV

	N (%) ou media ± DP	RP [†] IC95%	RP [‡] IC95%
Idade (anos)			
50 – 78	41 (47,7)	4,08 (2,62 – 6,36)	3,76 (2,42 – 5,85)
35 – 49	88 (26,3)	2,28 (1,49 – 3,48)	2,04 (1,37 – 3,02)
18 – 34	23 (11,6)	1,00	1,00
Valor P	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Cor da pele			
Branca	104 (27,5)	1,38 (1,02 – 1,87)	1,00 (0,75 – 1,33)
Não branca	48 (19,9)	1,00	1,00
Valor P	0,03	0,03	1,0
Escolaridade (anos)			
	8,1 ± 4,2	1,04 (1,01 – 1,08)	1,04 (1,02 – 1,07)
Valor P	0,01	0,01	0,003
Tabagismo (maços-ano)			
≥ 20	57 (28,1)	0,99 (0,72 – 1,37)	0,99 (0,72 – 1,35)
1 - 19	44 (18,6)	0,66 (0,46 – 0,94)	1,01 (0,73 – 1,41)
0	51 (28,3)	1,00	1,00
Valor P	0,03	0,03	0,9
Atividade física (min/semana)			
< 150	87 (30,6)	1,58 (1,19 – 2,09)	1,43 (1,11 – 1,84)
≥ 150	65 (19,4)	1,00	1,00
Valor P	0,001	0,001	0,005
Índice de massa corporal (kg/m²)			
≥ 30	31 (59,6)	5,27 (3,67 – 7,56)	6,32 (4,37 – 9,13)
25 – 29,9	79 (40,3)	3,56 (2,55 – 4,96)	3,53 (2,58 – 4,84)
< 25	42 (11,3)	1,00	1,00
Valor P	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Tempo de diagnóstico da infecção (anos)			
≥ 6	62 (29,4)	1,24 (0,91 – 1,69)	1,14 (0,85 – 1,54)
3 – 5,9	34 (19,8)	0,83 (0,57 – 1,22)	0,83 (0,58 – 1,18)
< 3	56 (23,7)	1,00	1,00
Valor P	0,09	0,09	0,2
Carga viral (cópias/ml)			
≥ 50	64 (18,4)	0,57 (0,43 – 0,75)	0,68 (0,49 – 0,94)
< 50	86 (32,3)	1,00	1,00
Valor P	< 0,001	< 0,001	0,02
CD4 (cel/mm³)			
< 350	51 (20,3)	0,75 (0,56 – 1,01)	0,77 (0,58 – 1,02)
≥ 350	99 (27,2)	1,00	1,00
Valor P	0,05	0,05	0,07
Uso de TARV			
Sim	114 (27,3)	1,45 (1,05 – 2,01)	1,45 (1,05 – 2,00)
Não	38 (18,8)	1,00	1,00
Valor P	0,02	0,02	0,02
Uso de IP*			
Sim	62 (29,5)	1,34 (1,02 – 1,77)	1,16 (0,89 – 1,51)
Não	90 (22,0)	1,00	1,00
Valor P	0,04	0,04	0,3

[†]RP não ajustada [‡]RP ajustada para idade, cor da pele, escolaridade, tabagismo, atividade física, tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV, IMC e uso de TARV.

* RP para os mesmos fatores de confusão, exceto TARV

Tabela 3. Fatores de risco para síndrome metabólica (AHA/NHLBI) em mulheres infectadas pelo HIV

	N (%) ou média ± DP	RP [†] IC95%	RP [‡] IC95%
Idade (anos)			
50 – 78	46 (51,1)	3,60 (2,52 – 5,15)	2,57 (1,80 – 3,67)
35 – 49	67 (26,8)	1,89 (1,39 – 2,71)	1,79 (1,28 – 2,50)
18 – 34	38 (14,2)	1,00	1,00
Valor P	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Cor da Pele			
Branca	74 (23,9)	0,92 (0,70 – 1,22)	1,01 (0,78 – 1,30)
Não branca	77 (25,8)	1,00	1,00
Valor P	0,6	0,6	0,9
Escolaridade (anos)			
	6,9 ± 3,8	0,98 (0,94 – 1,01)	1,00 (0,97 – 1,03)
Valor P	0,2	0,2	0,9
Tabagismo (maços-ano)			
≥ 20	38 (33,6)	1,36 (0,97 – 1,91)	1,24 (0,91 – 1,70)
1 - 19	54 (21,0)	0,85 (0,61 – 1,17)	1,09 (0,82 – 1,45)
0	59 (24,8)	1,00	1,00
Valor P	0,03	0,03	0,4
Atividade física (minutos/semana)*			
< 150	58 (25,0)	1,01 (0,76 – 1,34)	0,97 (0,75 – 1,25)
≥ 150	93 (24,7)	1,00	1,00
Valor P	0,9	0,9	0,8
Índice de massa corporal (kg/m²)			
≥ 30	52 (52,5)	4,94 (3,43 – 7,11)	4,81 (3,34 – 6,93)
25 – 29,9	64 (35,6)	3,34 (2,31 – 4,84)	3,19 (2,21 – 4,60)
< 25	35 (10,6)	1,00	1,00
Valor P	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV (anos)			
≥ 6	53 (28,5)	1,44 (1,03 – 2,03)	1,40 (1,02 – 1,92)
3 – 5,9	50 (28,1)	1,42 (1,01 – 2,01)	1,35 (0,98 – 1,84)
< 3	48 (19,8)	1,00	1,00
Valor P	0,07	0,07	0,08
Carga viral (cópias/ml)			
≥ 50	69 (19,0)	0,56 (0,43 – 0,74)	0,69 (0,51 – 0,92)
< 50	81 (33,8)	1,00	1,00
Valor P	< 0,001	< 0,001	0,01
CD4 (cel/mm³)			
< 350	57 (25,4)	1,03 (0,78 – 1,37)	1,07 (0,82 – 1,41)
≥ 350	94 (24,6)	1,00	1,00
Valor P	0,8	0,8	0,6
Uso de TARV			
Sim	109 (27,7)	1,41 (1,03 – 1,93)	1,29 (0,96 – 1,73)
Não	42 (19,6)	1,00	1,00
Valor P	0,03	0,03	0,09
Uso de IP *			
Sim	70 (27,3)	1,19 (0,90 – 1,57)	1,33 (1,02 – 1,73)
Não	81 (23,0)	1,00	1,00
Valor P	0,2	0,2	0,04

[†] RP não ajustada. [‡] RP ajustada para idade, tabagismo, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, IMC e uso de TARV.

* RP ajustada para os mesmos fatores de confusão, exceto TARV

Critérios Diagnósticos de Lipodistrofia em Pacientes Infectados pelo HIV

Paulo Ricardo de Alencastro^{1,2}, Sandra Costa Fuchs³, em nome dos co-autores.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, R. Ramiro Barcelos 2600, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

² Hospital Sanatório Partenon, Secretaria Estadual da Saúde, Rio Grande do Sul, Brazil.

³ Ministério da Ciência e Tecnologia e Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS/CNPq), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, R. Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisa Clínica.

Título Resumido: Critérios Diagnósticos de Lipodistrofia em Pacientes Infectados pelo HIV

Endereço para correspondência

Paulo Ricardo de Alencastro

Rua Gen. Souza Doca, 254/203

Porto Alegre – Rio Grande do Sul - Brasil

CEP 90.630-050

Fone: 55-51-32080103/Fax: 55-51-33183371

E-mail: paulo.alencastro60@gmail.com

SUMÁRIO

Introdução: A prevalência de lipodistrofia varia de 2 a 84% e a amplitude dos achados decorre de diferenças entre as populações estudadas e pela ausência de critérios diagnósticos padronizados. Na prática clínica, o diagnóstico de lipodistrofia baseia-se em alterações na distribuição de gordura corporal com ou sem confirmação médica, medidas objetivas de circunferências e pregas, ou na quantificação de adiposidade através de absorptometria por dupla emissão de raios-X (DEXA), tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Objetivo: Estabelecer critérios diagnósticos para lipodistrofia e avaliar a prevalência de lipodistrofia entre homens e mulheres portadores do HIV/AIDS.

Desenho do estudo: Estudo transversal foi realizado em pacientes infectados pelo HIV, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, que buscavam confirmação diagnóstica ou tratamento no serviço de referência para HIV/AIDS, no período de Junho de 2006 a Dezembro de 2008.

Resultados: Foram incluídos 1240, entre 1295, pacientes infectados pelo HIV convidados a participar. Entre os sinais que mais contribuíram para a detecção de lipoatrofia, incluem-se bochechas escavadas, diminuição de gordura na face, nos glúteos e braços. Para lipohipertrofia os que mais contribuíram foram aumento de gorduras no abdômen, barriga maior do que o usual e circunferência da cintura aumentada. Os homens apresentavam mais frequentemente lipoatrofia ($P= 0,049$) e as mulheres lipohipertrofia ($P <0,001$).

Conclusão: Esse estudo identificou prevalências elevadas de sinais autorreferidos de lipodistrofia que se associaram significativamente com medidas objetivas. As diferenças detectadas entre homens e mulheres não representam um teste formal de validação, mas a análise comparando com medidas objetivas corrobora a importância do emprego de perguntas específicas sobre mudanças na distribuição de gordura no acompanhamento destes pacientes. A utilização de critérios padronizados acessíveis para o diagnóstico de lipodistrofia em outros estudos e no seguimento de pacientes infectados pelo HIV pode fornecer dados relevantes para a detecção e comparação de resultados.

Descritores: HIV, lipodistrofia, lipohipertrofia, lipoatrofia, prevalência.

INTRODUÇÃO

O início da terapia antirretroviral potente (TARV) em pacientes infectados pelo HIV aumentou consideravelmente a sobrevivência e qualidade de vida dos mesmos, porém, acompanhando-se de aumento na prevalência de doenças crônicas e risco cardiovascular [1]. Indivíduos infectados pelo HIV freqüentemente apresentam alterações metabólicas complexas e redistribuição de gordura corporal, exacerbadas pelo tratamento antirretroviral [2-7], que caracterizam lipodistrofia. Essas características aumentam o risco de doença cardiovascular [1, 6] e determinam maior complexidade no manejo terapêutico de pacientes com HIV/AIDS.

A prevalência de lipodistrofia varia de 2 a 84% [8, 9] e a amplitude da variação decorre de diferenças entre populações e pela ausência de critérios diagnósticos padronizados [10, 11]. Na prática clínica, o diagnóstico de lipodistrofia baseia-se em alterações na distribuição de gordura corporal com ou sem confirmação médica [1, 5, 12-15], medidas objetivas de circunferências e pregas [16-18], ou na quantificação de adiposidade através de absorptometria por dupla emissão de raios-X (DEXA), tomografia computadorizada ou ressonância magnética [19, 20]. Poucos estudos [21, 22] avaliaram essas alterações em pessoas sem infecção pelo HIV, tentando discriminar o aumento na gordura corporal associado ao envelhecimento, assim como aquele decorrente de melhora clínica após início da TARV [16, 17, 23, 24].

Nesse estudo, avaliaram-se critérios diagnósticos de lipodistrofia, comparando-se autorrelato de sinais com medidas objetivas e estimando-se diferenças entre homens e mulheres infectados pelo HIV, através de prevalências, médias ou percentis.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo transversal foi realizado em pacientes infectados pelo HIV, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, que buscavam confirmação diagnóstica ou tratamento no serviço de referência para HIV/AIDS, da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, no período de Junho de 2006 a Dezembro de

2008. O centro, um dos três maiores do estado, atende gratuitamente pacientes de Porto Alegre e da região metropolitana. Foram excluídas gestantes, pacientes com retardo mental e em regime de restrição de liberdade. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética das instituições e todos os pacientes assinaram consentimento informado.

Variáveis em estudo

Características demográficas, socioeconômicas, evolução clínica da infecção pelo HIV, uso de TARV, sinais e sintomas de lipodistrofia, além de outras variáveis, foram avaliados através de questionário padronizado. Entre as variáveis demográficas, idade foi calculada a partir das datas de nascimento e entrevista, cor da pele foi auto-referida e categorizada em branca e não branca. Investigou-se escolaridade pelo número de anos completados na escola. O tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV foi autorreferido e confirmado em prontuário médico. Uso de tratamento antirretroviral com três ou mais medicamentos foi verificado para os últimos 12 meses através de registro em prontuário e dispensação farmacêutica.

Lipodistrofia foi detectada pela autopercepção de aumento ou diminuição de gordura corporal e em regiões específicas, como: face, queixo, atrás do pescoço, tórax e/ou mamas, abdômen, braços, antebraços e mãos, quadril e glúteos, coxas, pernas e pés. O aumento ou a diminuição na gordura corporal pode ser determinado pela autopercepção de braços e pernas musculosos, veias proeminentes, presença de giba, barriga maior do que a usual, queixo duplo, bochechas escavadas, modificação na largura do pescoço ou da cintura.

O autorrelato de lipohipertrofia foi caracterizado pelo acúmulo de gordura no abdome, tronco, mamas, ou região cervical posterior (giba); lipoatrofia periférica foi determinada pela diminuição do tecido adiposo em face, região cervical anterior e lateral, membros inferiores, membros superiores ou glúteos; e lipodistrofia mista pelo conjunto de alterações atróficas e hipertróficas [11]. Medidas objetivas foram determinadas através de aferição de circunferências da cintura, do quadril, do pescoço e braquial; e pregas cutâneas nas regiões infra-orbital, bucal e submandibular através de plicômetro. Utilizaram-se os

Percentis 10 ou 90. Definiu-se lipohipertrofia e lipoatrofia pela presença de dois sinais autorreferidos ou medidas objetivas de hipertrofia em região central ou de atrofia em região periférica, não sendo excluída a outra condição; lipodistrofia mista, pela presença de lipohipertrofia e lipoatrofia, e lipodistrofia pela presença de uma ou outra condição.

Coleta de dados

No dia da consulta, membros da equipe (médicos e assistentes de pesquisa) certificados realizaram entrevista padronizada, aferiram pressão arterial e avaliação antropométrica. Aproximadamente 5% das entrevistas foram repetidas de forma independentemente para fins de controle de qualidade. Pacientes realizaram exames de perfil metabólico, dosagem de carga viral e CD4, utilizando-se técnicas padronizadas [25-28].

Peso (kg) e altura (m) foram aferidos em balança antropométrica (Filizola modelo adulto 31, Indústrias Filizola S.A. São Paulo/SP, Brasil) com precisão de 100 g e régua antropométrica com 0,5 cm. Índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg)/altura(m)². Circunferência da cintura foi aferida no ponto médio entre crista ilíaca e o rebordo costal inferior [29]; circunferência do quadril foi medida na altura do trocanter maior e no ponto de maior protuberância glútea; circunferência do pescoço foi determinada cerca de dois centímetros abaixo da cartilagem cricóide e a circunferência braquial foi verificada no ponto médio entre o acrômio e o olécrano, utilizando-se fita métrica inelástica. Pregas cutâneas faciais foram aferidas com plicômetro científico Cescorf (CESCORF, Equipamentos para Esporte Ltda. Porto Alegre, RS, Brasil) nas regiões infra-orbital, bucal e submandibular, em duplicata, sendo utilizada a média.

Cálculo de tamanho da amostra e análise estatística

Em uma população com cerca de 1200 pacientes infectados pelo HIV, estimou-se que a prevalência de dois ou mais sinais de lipohipertrofia poderia variar entre 6 e 8%, com erro de 2%, e intervalo de confiança de 95%, sendo necessário investigar entre 445 e 772 pacientes. Amostra de 778 a 1000

pacientes seria suficiente para detectarem-se diferenças de cerca de 9% nas prevalências de lipodistrofia entre homens e mulheres, utilizando-se p alfa de 0,05 e poder de 80%, com uma proporção de homens e mulheres de 1:1. Utilizou-se Epiinfo (versão 3.4.1, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, United States) para cálculo de tamanho da amostra.

Prevalências de lipodistrofia entre homens e mulheres foram testadas através do teste do qui-quadrado de Pearson ou comparação de médias através de análise de variância. Entre as características autorreferidas de distribuição de gordura corporal, selecionaram-se aquelas que poderiam ser utilizadas para caracterizar lipodistrofia, lipohipertrofia e lipoatrofia através de sua associação com medidas objetivas, realizadas nas regiões correspondentes, sendo consideradas elegíveis para fazerem parte dos critérios diagnósticos de lipodistrofia aquelas que apresentassem significância estatística ($P < 0,05$). Análise de confiabilidade foi realizada para estabelecer os sinais autorreferidos e as medidas objetivas que mais contribuíram para o diagnóstico, utilizando-se o alfa de Cronbach para descrever a confiabilidade. Análises foram realizadas no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®, versão 16, Chicago, Il., United States).

RESULTADOS

Foram incluídos 1240, entre 1295, pacientes infectados pelo HIV, 15 recusaram-se a participar e 40 foram excluídos. Observa-se, na Tabela 1, que os homens eram mais velhos, tinham maior escolaridade, predominantemente referiram cor branca e apresentavam maior tempo de infecção. As mulheres apresentaram índice de massa corporal, em média, mais elevado, mas não houve diferença entre os sexos quanto aos níveis de CD4, carga viral indetectável e não estarem sob uso de TARV.

Figura 1 descreve as médias das medidas objetivas associadas com autopercepção de aumento ou diminuição de gordura corporal em áreas do corpo. Observou-se associação forte entre autopercepção de sinais e as respectivas medidas objetivas, exceto para circunferência braquial e braços musculosos.

A Tabela 2 mostra a prevalência das medidas de autopercepção de alterações de gordura para lipoatrofia e lipohipertrofia entre homens e mulheres, caracterizando diferenças estatisticamente significativas para todos os sinais de autopercepção, inclusive o número de sinais. Destaca-se que três ou mais sinais de lipoatrofia foram mais prevalentes entre os homens e lipohipertrofia em mulheres.

Na Tabela 3 apresentam-se os pontos de corte para os percentis 10, para lipoatrofia, e 90, para lipohipertrofia, e para as circunferências, além do número de sinais positivos para homens e mulheres. Observou-se a ausência de associações significativas para o número de medidas objetivas.

Entre os sinais que mais contribuíram para a detecção de lipoatrofia, incluem-se bochechas escavadas, diminuição de gordura na face, nos glúteos e braços (alfa de Cronbach = 0,72). Para lipohipertrofia os que mais contribuíram foram aumento de gorduras no abdômen, barriga maior do que o usual e circunferência da cintura aumentada (alfa de Cronbach = 0,57).

Observa-se, na Figura 2, que os homens apresentavam mais frequentemente lipoatrofia ($P= 0,049$) e as mulheres lipohipertrofia ($P <0,001$). A Figura 3 mostra que a prevalência da lipodistrofia foi similar entre homens e mulheres, seguida de lipoatrofia e lipohipertrofia.

DISCUSSÃO

Esse estudo identificou prevalências elevadas de sinais autorreferidos que associaram-se significativamente com medidas objetivas. As diferenças detectadas entre homens e mulheres não representam um teste formal de validação, mas a análise comparando com medidas objetivas corrobora o emprego de perguntas específicas sobre mudanças na distribuição de gordura. O número de sinais autorreferidos diferiu significativamente entre homens e mulheres, mas não o número de medidas objetivas, o que pode estar associado com o critério de anormalidade adotado com o emprego de percentis extremos. O número de sinais autorreferidos e de medidas objetivas utilizados

para estabelecer anormalidade é arbitrário, mas mais conservador do que aquele adotado em estudos prévios.

Ainda que a caracterização de lipodistrofia não seja padronizada, alguns estudos utilizaram critérios subjetivos (autopercepção) confirmados por objetivos (exame médico) [11, 30]. Alguns utilizaram apenas detecção [12] ou demandaram a necessidade de confirmação clínica [19], e outros ainda empregaram confirmação das alterações de gordura através de ressonância magnética [31, 32]. A tentativa mais estruturada para definir lipodistrofia utilizou 10 características clínicas e exames não invasivos (sexo, idade, duração da infecção pelo HIV, estágio da doença, relação circunferência abdominal/quadril, anion gap, HDL-colesterol, porcentagem de gordura na perna, relação gordura tronco/membros, e relação gordura intra-abdominal/abdominal superficial) para estabelecer um modelo de escore de redistribuição da gordura corporal [18]. Contudo, seu emprego é restrito pela necessidade de DEXA e tomografia computadorizada.

O emprego de medidas de circunferências ou pregas são mais objetivas do que a observação clínica, mas são limitadas pela ausência de pontos de corte, por exemplo, para pregas cutâneas faciais [11]. As circunferências, que possuem pontos de corte determinados para outras condições, também necessitariam de validação específica para predição de lipodistrofia em pacientes infectados pelo HIV. A própria confirmação por exame clínico não é suficiente para saber se as anormalidades foram apenas observadas ou se houve alguma aferição de parâmetros clínicos.

Os resultados desse estudo foram superiores aqueles detectados para o Brasil, o qual encontrou 64,3% lipodistrofia, sendo 37,4% lipoatrofia, 49,2% lipohipertrofia e 22,3% lipodistrofia mista. Os resultados, inferiores aos detectados no presente estudo, devem-se, a presença de, no mínimo, um sinal de aumento ou diminuição de gordura em qualquer área do corpo, sem a verificação de medidas objetivas.

A prevalência similar de lipodistrofia entre homens e mulheres encobriu diferenças na prevalência dos componentes de lipodistrofia e confirmou maior prevalência de lipohipertrofia central em mulheres [11, 33].

Entre as limitações do presente estudo, citam-se a falta de um teste de referência para comparar com medidas objetivas e sinais autorreferidos. De qualquer forma, a avaliação pontual realizada por medidas objetivas não permite determinar mudanças na distribuição de gordura corporal o que pode ser feito apenas pela autorreferência de mudança na distribuição de gordura. A quantificação de gordura regional com DEXA, tomografia computadorizada ou ressonância magnética [19, 20] são restritas para a maior parte de pacientes dos países em desenvolvimento.

A implementação de critérios padronizados para o diagnóstico de lipodistrofia em outros estudos e no seguimento de pacientes infectados pelo HIV pode fornecer dados relevantes para a detecção e comparação de critérios.

REFERÊNCIAS

1. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, *et al.* Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001,32:130-9.
2. 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* 1999,353:2093-9.
3. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998,12:F51-8.
4. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C, *et al.* Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998,12:F167-73.
5. Hadigan C, Miller K, Corcoran C, Anderson E, Basgoz N, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999,84:1932-7.
6. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005,352:48-62.
7. AACTG. AACTG Metabolic Guides. In: www.aactg.org; 2009.
8. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999,13:2493-2505.
9. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003,17 Suppl 1:S141-8.
10. Leow MK, Addy CL, Mantzoros CS. Clinical review 159: Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003,88:1961-76.
11. Tien PC, Grunfeld C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004,17:27-32.
12. 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* 2002,34:1396-1405.
13. Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,30:440-7.
14. 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 LipolCoNa Study. *Arch Intern Med* 2002,162:2621-8.
15. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC, Holmberg SD. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,32:48-56.
16. Tien PC, Cole SR, Williams CM, Li R, Justman JE, Cohen MH, *et al.* Incidence of lipoatrophy and lipohypertrophy in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,34:461-6.
17. 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* 1999,20:228-37.

18. 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* 2003,361:726-35.
19. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, Flepp M, Furrer HJ, Haensel A, *et al.* Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,31:50-5.
20. 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* 2003,17:971-9.
21. Mutimura E, Stewart A, Rheeder P, Crowther NJ. Metabolic function and the prevalence of lipodystrophy in a population of HIV-infected African subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,46:451-5.
22. Mercier S, Gueye NF, Cournil A, Fontbonne A, Copin N, Ndiaye I, *et al.* Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-1-infected adults on 4- to 9-year antiretroviral therapy in Senegal: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,51:224-30.
23. Gripshover B, Tien P, Saag M *et al.* Lipoatrophy is the dominant feature of the lipodystrophy syndrome in HIV-infected men. In: *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, MA; 2003:319.
24. Saag M, Tien P, Grishover B, *et al.* Body composition in HIV infected men with and without peripheral lipoatrophy is different than controls. In: *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*.; 2003:320.
25. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972,18:499-502.
26. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973,19:476-82.
27. Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J Clin Pathol* 1969,22:158-61.
28. PN/DST/AIDS. Ministério da Saúde do Brasil - Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS - Rede Nacional de Laboratórios de CD4+/CD8+ e de Carga Viral. In: <http://www.aids.gov.br/data/>; 2009.
29. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005,366:1059-62.
30. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, Jr., *et al.* Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001,15:1389-98.
31. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, *et al.* Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,40:121-31.
32. Fat distribution in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,42:562-71.
33. Galli M, Veglia F, Angarano G, Santambrogio S, Meneghini E, Gritti F, *et al.* Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,34:58-61.

Tabela 1. Características dos pacientes infectados pelo HIV de acordo com sexo [N (%) ou média±DP]

	Geral (N=1240)	Homens (N=628)	Mulheres (N=612)	Valor P
Idade (anos)	38,6 ± 10,1	39,5 ± 9,6	37,7 ± 10,4	0,003
Cor da pele branca	692 (55,8)	380 (60,5)	312 (51,0)	< 0,001
Escolaridade	7,5 ± 4,1	8,1 ± 4,2	6,8 ± 3,8	<0,001
Índice de massa corporal (kg/m ²)	24,9 ± 4,4	24,4 ± 3,7	25,4 ± 5,1	<0,001
Tempo de diagnóstico do HIV	4,9 ± 4,2	5,3 ± 4,6	4,6 ± 3,8	0,01
CD4				0,3
> 350	751 (61,2)	368 (59,4)	383 (63,1)	
200 – 350	295 (24,0)	153 (24,7)	142 (23,4)	
< 200	181 (14,8)	99 (16,0)	82 (13,5)	
Carg viral <50 cópias/ml	508 (41,6)	268 (43,4)	240 (39,8)	0,2
Nunca utilizou ARV	425 (34,3)	208 (33,1)	217 (35,5)	0,4

Figura 1. Média (\pm DP) das medidas objetivas de acordo com autopercepção das alterações de gordura corporal.

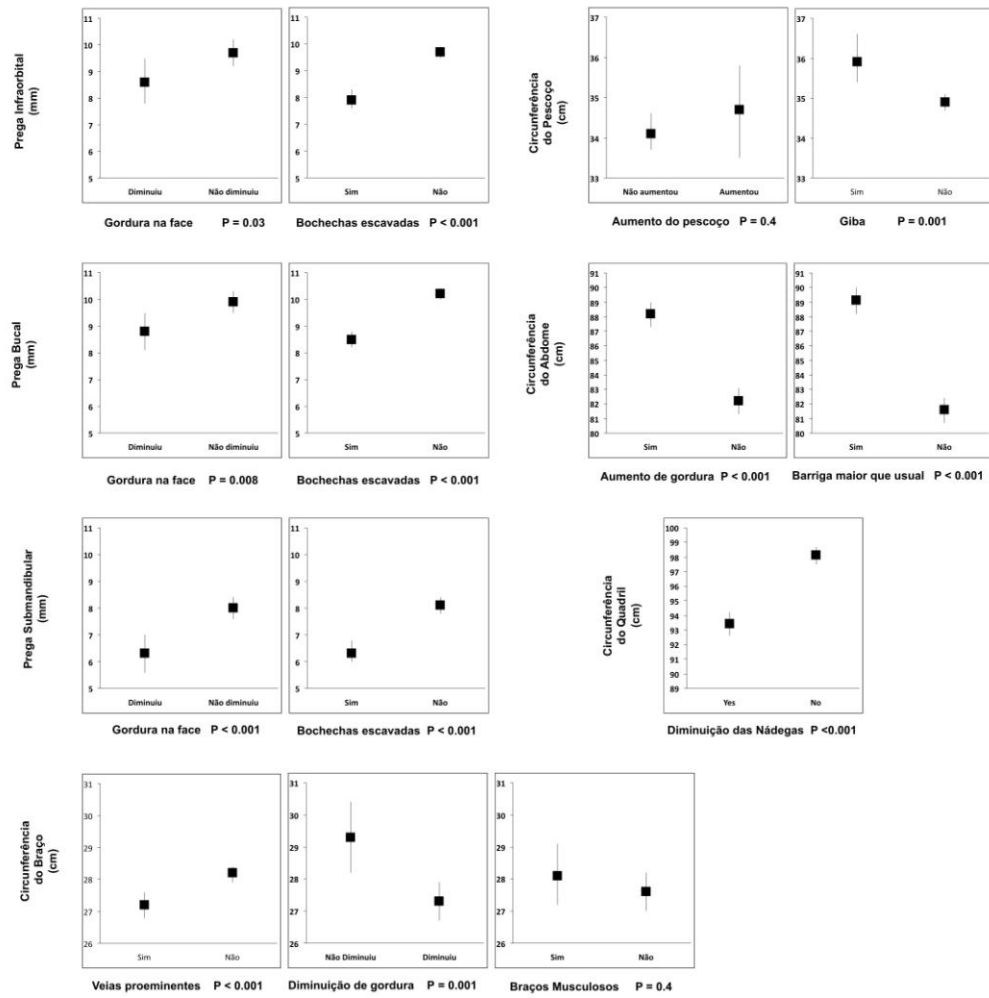


Tabela 2. Prevalência de sinais de lipoatrofia e lipohipertrofia de acordo com auto percepção (%) por sexo.

	Geral (N=1240)	Homens (N=628)	Mulheres (N=612)	Valor P
Lipoatrofia				
Diminuição de gordura na face	30,4	34,9	25,8	0,001
Bochechas escavadas	28,1	33,6	22,5	<0,001
Diminuição de gordura nas nádegas	22,7	13,7	32,0	<0,001
Diminuição de gordura nos braços	18,7	11,6	26,0	<0,001
Veias proeminentes nos braços	28,5	39,0	17,8	<0,001
Número de sinais de lipoatrofia				0,002
0	30,6	29,0	32,2	
1	26,3	28,2	24,4	
2	28,7	25,5	32,0	
≥3	14,4	17,3	11,4	
Lipohipertrofia				
Giba	10,1	7,2	13,1	0,001
Aumento de gordura no abdomen	52,7	45,4	60,1	<0,001
Barriga maior que o usual	50,6	40,0	61,6	<0,001
Número de sinais de lipohipertrofia				<0,001
0	35,1	43,5	26,5	
1	22,7	23,6	21,7	
2	36,0	29,9	42,3	
3	6,2	3,0	9,5	

Tabela 3. Medidas antropométricas relacionadas à lipoatrofia e lipohipertrofia e prevalência do número de sinais de lipoatrofia e lipohipertrofia presentes por sexo.

	Geral (N=1240)	Homens (N=628)	Mulheres (N=612)	Valor P
Sinais de Lipoatrofia (P10⁰) §				*
Prega infraorbital (mm)	≤ 5,4	≤ 5,1	≤ 6,3	
Prega bucal (mm)	≤ 6,4	≤ 6,0	≤ 6,9	
Prega submandibular (mm)	≤ 4,4	≤ 3,9	≤ 5,3	
Circunferência do braço (cm)	≤ 23,4	≤ 23,9	≤ 22,9	
Circunferência do quadril (cm)	≤ 86,3	≤ 86,0	≤ 86,5	
Número de sinais de lipoatrofia				0,3
0	71,3	70,4	72,2	
1	15,5	16,2	14,7	
2	7,8	8,8	6,9	
≥3	5,4	4,6	6,2	
Sinais de Lipohipertrofia (P90⁰) §				*
Circunferência do pescoço (cm)	≥ 39,6	≥ 40,8	≥ 36,3	
Circunferência da cintura (cm)	≥ 100,7	≥ 100,8	≥ 101,0	
Número de sinais de lipohipertrofia				0,7
0	85,6	85,4	85,9	
1	8,7	9,2	8,2	
2	5,7	5,4	5,9	

§ P10⁰ = percentil 10%; P90⁰ = percentil 90%

* não se aplica

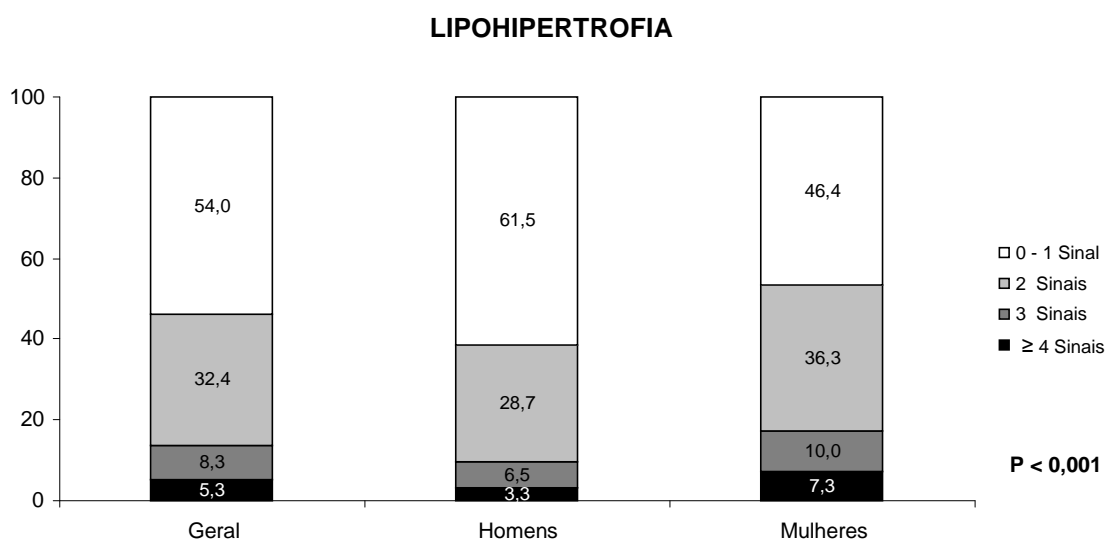
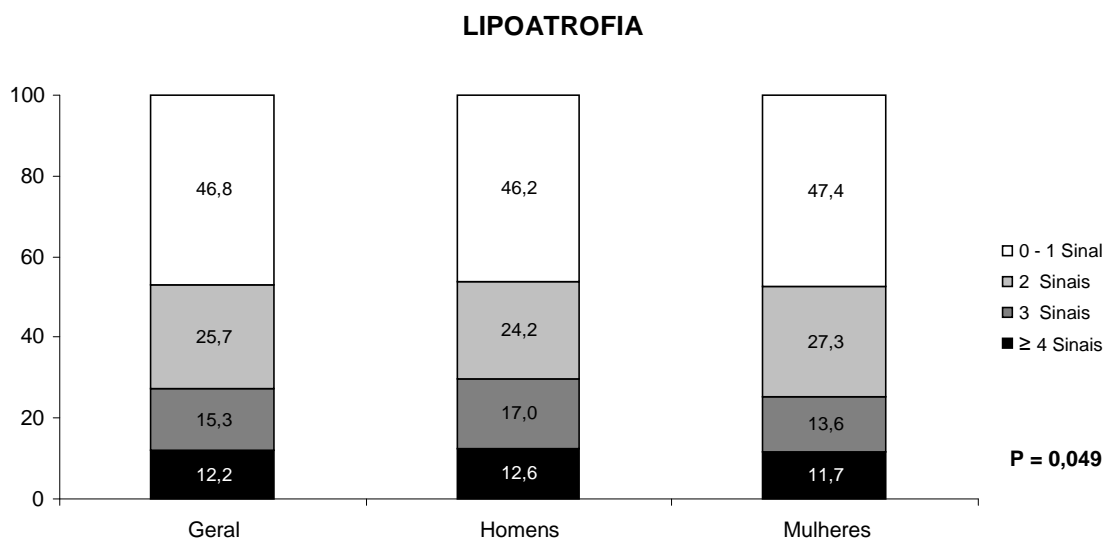


Figura 2. Prevalência de lipoatrofia e lipohipertrofia (%) de acordo com sinais de auto percepção e/ou medidas antropométricas por sexo.

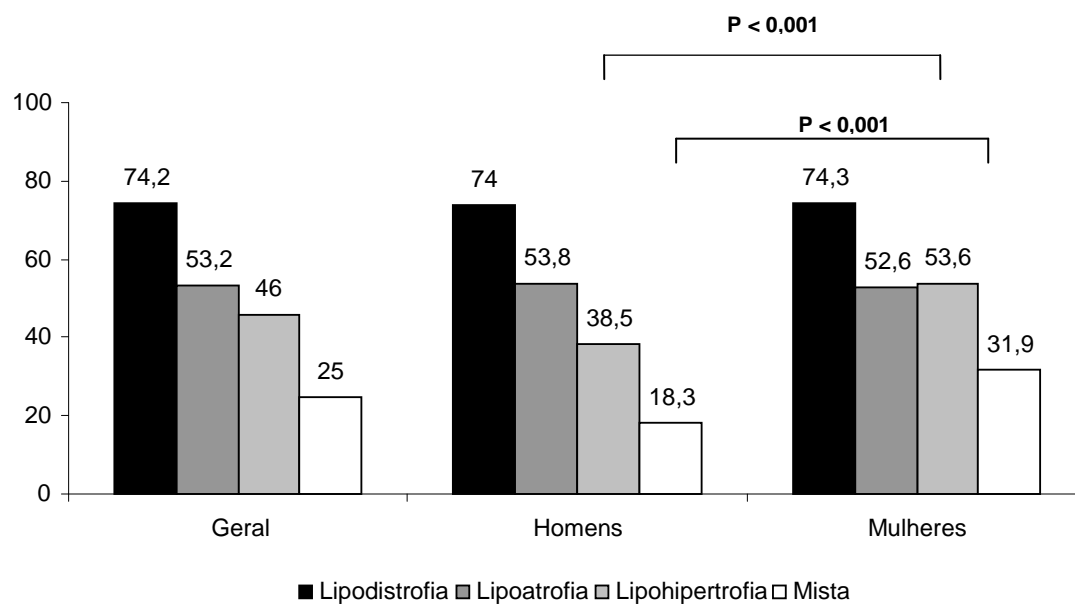


Figura 3. Prevalência de lipodistrofia por sexo.

Lipodistrofia em pacientes infectados pelo HIV: características associadas

Paulo Ricardo de Alencastro^{1,2}, Sandra Costa Fuchs³, em nome dos co-autores.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, R. Ramiro Barcelos 2600, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

² Hospital Sanatório Partenon, Secretaria Estadual da Saúde, Rio Grande do Sul, Brazil.

³ Ministério da Ciência e Tecnologia e Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS/CNPq), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, R. Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisa Clínica.

Título Resumido Lipodistrofia em pacientes com HIV/AIDS

Endereço para correspondência

Paulo Ricardo de Alencastro

Rua Gen. Souza Doca, 254/203

Porto Alegre – Rio Grande do Sul - Brasil

CEP 90.630-050

Fone: 55-51-32080103/Fax: 55-51-33183371

E-mail: paulo.alencastro60@gmail.com

SUMÁRIO

Introdução: Lipodistrofia apresenta alterações de rotas metabólicas complexas que se associam a aumento de risco cardiovascular. Tem sido associada ao uso de antirretrovirais potentes (TARV), principalmente inibidores de protease (IP) e análogos timidínicos.

Objetivo: Avaliar a associação de lipodistrofia com características demográficas, comportamentais e relacionadas com a infecção pelo HIV.

Material e métodos: Realizou-se estudo transversal em portadores de HIV/AIDS, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, que buscavam confirmação diagnóstica ou tratamento em serviço de referência no sul do Brasil, entre junho de 2006 e dezembro de 2008.

Resultados: Incluíram-se 1240, entre 1295, pacientes portadores de infecção pelo HIV. Entre os pacientes em uso de TARV, as mulheres apresentaram maior risco de lipohipertrofia do que os homens, assim como tempo de diagnóstico do HIV maior do que seis anos (versus <3 anos). Lipoatrofia, cor da pele e tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV associaram-se a maior risco comparativamente àqueles com diagnóstico há menos de três anos. Parâmetros metabólicos foram mais elevados em pacientes em uso de TARV. Uso de TARV e IP associaram-se independentemente com lipohipertrofia, lipoatrofia e lipodistrofia.

Conclusões: Os fatores de risco para lipodistrofia, lipohipertrofia e lipoatrofia associados ao HIV diferem entre si e tempo de diagnóstico do HIV, índice de massa corporal e uso de terapia antirretroviral potente.

Descritores: HIV, lipodistrofia, lipohipertrofia, lipoatrofia, fatores de risco, antirretrovirais, dislipidemias.

INTRODUÇÃO

A introdução de antirretrovirais combinados no tratamento de portadores do HIV representou um marco para redução na taxa de morbidade associada à evolução da doença em direção às fases avançadas de imunodepressão [1]. Pacientes infectados pelo HIV com lipodistrofia apresentam quadro clínico, alterações de rotas metabólicas complexas associadas a aumento de risco cardiovascular [2-6].

Lipodistrofia caracteriza-se por dislipidemia, adiposidade visceral e perda de gordura subcutânea abdominal e periférica. As alterações de redistribuição de gordura são variáveis, mas geralmente são detectadas por deposição de gordura abdominal, mamária, aparecimento de giba, diminuição de gordura facial, nos membros e glúteos [3, 5, 7]. Tem sido associada ao uso de antirretrovirais potentes (TARV), principalmente inibidores de protease (IP) e análogos timidínicos [3]. As alterações metabólicas incluem aumento dos níveis de triglicérides, LDL-colesterol, colesterol total, glicemia, insulina e diminuição dos níveis de HDL-colesterol [3, 5]. A prevalência de lipodistrofia varia de 18 a 83%, dependendo do critério utilizado para detecção [8], e há poucos estudos no Brasil que avaliaram prevalência e fatores de risco associados à lipodistrofia em portadores de HIV [9].

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal em portadores de HIV/AIDS, de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, que buscavam confirmação diagnóstica ou tratamento em ambulatório de referência, do serviço público, no período de junho de 2006 a dezembro de 2008. O ambulatório, um dos três maiores do estado, atende gratuitamente pacientes residentes na capital e área metropolitana. Foram excluídas pacientes com retardo mental, em regime de restrição de liberdade e gestantes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e todos os pacientes assinaram consentimento informado.

VARIÁVEIS EM ESTUDO

Utilizou-se questionário padronizado para coleta de dados sobre características demográficas, socioeconômicas, fatores de risco para doença cardiovascular, uso de antirretrovirais, evolução clínica da doença e sinais e sintomas de lipodistrofia. Idade foi caracterizada subtraindo-se a data de nascimento da data da entrevista; cor da pele foi autorreferida e categorizada em branca e não branca, e escolaridade foi determinada pelo número de anos completados na escola. Tratamento antirretroviral potente foi definido pelo uso de três ou mais medicamentos nos últimos 12 meses versus os não usuários de TARV, ou de qualquer outro antirretroviral. O tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV foi determinado a partir da data informada pelo paciente e descrita no prontuário em relação a data da entrevista. Tabagismo foi investigado pelo consumo de 100 ou mais cigarros na vida e atual, classificando os participantes em fumantes, ex-fumantes ou não fumantes. A exposição ao tabaco durante a vida foi calculada para ex-fumantes e fumantes atuais pelo número de maços fumados por dia (1 maço = 20 cigarros) multiplicados pelo número de anos que fumou [10-12]. Para fins de análise, caracterizaram-se os fumantes em ≥ 20 ou <20 maços por ano. Atividade física foi estimada através do questionário – IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) [13], sendo considerados fisicamente ativos os indivíduos que acumularam 150 minutos ou mais por semana [14, 15]. Dosaram-se glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, CD4 e carga viral para os pacientes que não dispunham de exames laboratoriais recentes (últimos três meses) e, para os demais, utilizaram-se os exames realizados na data mais próximos da consulta. Pacientes portadores de dois ou mais sinais de atrofia ou hipertrofia foram identificados como apresentando lipohipertrofia ou lipoatrofia e os que apresentavam uma dessas condições como portadores de lipodistrofia [16].

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no dia da consulta de rotina através de entrevista, por membros da equipe (médicos e assistentes de pesquisa) treinados e certificados nos procedimentos, com aferição da pressão arterial e antropometria. Repetiram-se cerca de 5% das entrevistas para controle de

qualidade. Os exames laboratoriais foram realizados, utilizando-se técnicas padronizadas [17-20].

Peso (kg) e altura (m) foram aferidos, com paciente vestindo um mínimo de roupas e pés descalços, utilizando-se balança antropométrica (Filizola modelo adulto 31, Indústrias Filizola S.A. São Paulo/SP, Brasil) com precisão de 100 g e régua antropométrica com 0,5 cm. Índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) por altura(m)². Circunferência da cintura foi aferida no ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior [21, 22]; circunferência do quadril foi medida na altura do trocanter maior, no ponto de maior protuberância glútea. Pregas cutâneas faciais foram aferidas com plicômetro científico Cescorf (CESCORF – Equipamentos para Esporte Ltda – Porto Alegre-RS-Brasil) nas regiões infra-orbital, bucal e submandibular em duplicata e utilizou-se a média das duas aferições.

Cálculo de tamanho da amostra e análise estatística

O cálculo de tamanho de amostra baseou-se na estimativa de que 15% dos pacientes sem tratamento antirretroviral altamente potente (TARV) e 25% dos pacientes em TARV, com razão de 1:2, apresentariam Lipodistrofia, sendo necessário estudar pelo menos 619 pacientes para obter-se poder de 80% e intervalo de confiança de 95%.

Utilizou-se teste do qui-quadrado de Pearson para análise de variáveis categóricas e análise de variância para as contínuas, realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos), versão 14.0.

Para controle dos fatores de confusão utilizou-se modelo hierarquizado [23, 24], no qual as características biológicas foram ajustadas entre si (modelo 1), e, no modelo 2, as características associadas ao HIV foram ajustadas entre si além das características biológicas que apresentaram significância estatística no modelo 1 ($P \leq 0,20$) [24].

Investigaram-se associações entre os fatores de risco e a presença de SM através da regressão de Poisson modificada, calculando-se razões de prevalências ajustadas e seus intervalos de confiança (IC95%). Fatores de confusão foram selecionados entre as características associadas com Lipodistrofia (valor $P \leq 0,2$), na análise bivariada. Entre os homens, idade, cor da pele, escolaridade, tabagismo, atividade física, IMC, tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV e uso de TARV; e, entre as mulheres, idade, tabagismo, IMC, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV e uso de TARV foram cofatores nas análises multivariadas. Variáveis determinantes do uso de TARV – carga viral e CD4 - não foram incluídas na modelagem como fatores de confusão, pela colinearidade com uso de TARV. Definiu-se tendência à associação por $0,05 < \text{valor } P < 0,1$.

RESULTADOS

Foram incluídos 1240, dos 1295, pacientes portadores de infecção pelo HIV convidados a participar, uma vez que 15 recusaram participar e 40 não preencheram critérios de elegibilidade. Os pacientes apresentavam, em média, $38,6 \pm 10,1$ anos, metade era do sexo masculino e a maioria era de cor branca.

A Tabela 1 mostra as características associadas dos pacientes em uso de TARV ou sem tratamento. Os pacientes em uso de TARV eram mais velhos, tinham mais de seis anos de diagnóstico de infecção pelo HIV, realizavam menos atividade física, apresentavam CV indetectável, contagem de CD4 inferior a 350 cel/mm^3 , e os parâmetros metabólicos laboratoriais eram mais elevados do que os indivíduos que não faziam uso de TARV.

Na Tabela 2 observam-se as características associadas e o risco de desenvolver lipohipertrofia, lipoatrofia e lipodistrofia nos pacientes em uso de TARV. Mulheres apresentaram maior risco de lipohipertrofia do que os homens, e, após o ajuste para sexo e idade, IMC apresentou risco, e o tempo de diagnóstico do HIV maior que seis anos apresentou maior risco em comparação àqueles com diagnóstico há menos de 3 anos.

Para lipoatrofia, cor não branca da pele e tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV associaram-se a maior risco comparativamente àqueles com diagnóstico há menos de três anos, enquanto o IMC esteve associado a um menor risco para lipoatrofia.

Na Tabela 3, observaram-se fatores de risco para lipodistrofia em pacientes sem uso de TARV, seguindo mesmos modelos de ajuste para fatores de confusão. Para lipohipertrofia, a cor da pele não branca apresentou risco quando comparados aos de cor branca; e, após ajuste para cor da pele, o IMC apresentou maior risco, e os níveis de células CD4 mais baixos apresentaram menor risco. Quanto à lipoatrofia, a idade apresentou tendência à risco e, após o ajuste, os pacientes que fumavam 20 ou mais maços-ano apresentavam maior risco em relação aos que não fumavam, enquanto o IMC apresentou menor risco para o desenvolvimento de lipoatrofia.

Na Tabela 4, observamos alterações metabólicas em pacientes com ou sem lipodistrofia em uso de TARV. Entre os que utilizam TARV e apresentam lipohipertrofia as médias foram mais elevadas em praticamente todos os parâmetros metabólicos. Na lipoatrofia, ao contrário, as médias foram inferiores. Já nos pacientes que não faziam uso de TARV, os níveis de colesterol total, triglicerídeos e glicemia foram mais elevados nos que apresentam lipohipertrofia e lipodistrofia.

Na Tabela 5, observa-se que o uso de TARV e de IP estavam independentemente associados com lipohipertrofia, lipoatrofia e lipodistrofia, ou seja, mesmo após ajuste para características biológicas e relacionadas ao HIV, mantiveram-se associadas.

DISCUSSÃO

Esse estudo confirmou o risco associado à presença de lipohipertrofia na vigência de TARV, sexo feminino [3, 25, 26], aumento com a idade [27, 28], IMC elevado [28], hipertrigliceridemia [25] e perfil lipídico elevado [27, 29]. Em relação à lipoatrofia, entre pacientes em uso de TARV, os resultados desse estudo são similares aos previamente descritos, IMC reduzido [6, 29-31],

redução em LDL-colesterol e colesterol total [30]. As associações com lipodistrofia são confirmatórias para a idade [27], cor da pele não branca, IMC [32] e tempo de duração da infecção pelo HIV [9].

Em pacientes que nunca usaram tratamento antirretroviral os resultados podem ser atribuídos à infecção pelo HIV [3]. Lipodistrofia parece ser mediada, mesmo antes do início da TARV, pelo aumento de citocinas inflamatórias decorrentes da própria infecção pelo HIV [3]. Estudos epidemiológicos sugerem que a terapia antirretroviral potente e os fatores não relacionados às drogas são possíveis fatores de risco para a redistribuição de gordura corporal [6, 33].

No presente estudo, de um modo geral, confirmou-se que os pacientes que fazem uso de TARV são diferentes dos que ainda não utilizaram antirretrovirais. Nos pacientes em uso de TARV, lipohipertrofia associou-se com sexo feminino, IMC e tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, enquanto nos sem tratamento associou-se com IMC e inversamente com os níveis de CD4 inferiores a 350 cel/mm^3 . Índice de massa corporal aumentado em pacientes com lipohipertrofia também pode ser resultante de melhora da imunossupressão e o retorno do apetite à normalidade.

A lipoatrofia associou-se com cor não branca e maior tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV. O IMC elevado atuou como fator de proteção em relação à lipoatrofia, o que leva a supor que esses indivíduos teriam maiores depósitos de gordura, retardando ou tornando menos pronunciada a diminuição de gordura corporal. Embora lipodistrofia pareça mais comum nos indivíduos que fazem uso de TARV, nesse estudo também foram acometidos pacientes não expostos à TARV, fato já descrito por outro autor [28], sendo que a cor da pele não branca, o tabagismo, os níveis mais baixos de células CD4 e o IMC estiveram associados a alguma alteração de lipodistrofia em pacientes sem TARV.

Nesse estudo, também foram avaliadas alterações metabólicas laboratoriais. Estudo de coorte multicêntrico relatou alterações lipídicas mais freqüentes em indivíduos infectados pelo HIV do que na população em geral [34]. Em outro estudo, realizado com pacientes em uso de TARV, em Ruanda, perfis lipídico e

glicêmico foram mais elevados em pacientes com lipodistrofia, em relação aos que não a apresentavam [26]. O uso de TARV aumentou o risco de resistência à insulina [2, 35]. No presente estudo, encontramos níveis mais elevados de colesterol total, colesterol-HDL, triglicerídeos e glicemia em pacientes com lipohipertrofia; níveis mais baixos de colesterol e LDL-colesterol em pacientes com lipoatrofia em uso de TARV. Nos pacientes que não fizeram uso de TARV, mas apresentavam lipohipertrofia, os níveis de colesterol, triglicerídeos e glicemia também estavam mais elevados.

Em estudo transversal multicêntrico realizado em pacientes atendidos em ambulatórios nos Estados Unidos, lipodistrofia associou-se fortemente com uso de TARV e fatores relacionados ao paciente [28]. Nos dados aqui apresentados, observou-se que pacientes que não faziam uso de TARV apresentavam lipodistrofia que foi associada com condições subjacentes dos pacientes, tais como cor da pele, tabagismo e IMC. Porém, após análise multivariada ajustada para características biológicas e relacionadas ao HIV, o uso de TARV mostrou-se independentemente associado ao risco de desenvolvimento de qualquer tipo de lipodistrofia.

No presente estudo, o desenho transversal não permite estabelecer relações de causa e efeito e apresenta potencial para vieses. Entretanto, análises multivariadas controlaram fatores de confusão, as associações estatísticas relatadas foram fortes, tornando menos provável sua ocorrência. Em conclusão, lipodistrofia associada ao HIV ocorre em pacientes com maior tempo de diagnóstico da infecção e em uso de TARV, nos quais os níveis ocorrem mais freqüentemente alterações metabólicas, principalmente dislipidemias, que estão associados ao aumento de doenças cardiovasculares. Portanto, esses pacientes deveriam realizar acompanhamento laboratorial freqüente e, se indicado, iniciar medicação específica, uma vez que o uso de TARV é indispensável por aumentar a expectativa de vida e diminuir a morbimortalidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998,338:853-60.
2. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, *et al.* Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001,32:130-9.
3. Grinspoon SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005,118 Suppl 2:S23S-8.
4. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, *et al.* Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003,37:613-27.
5. ter Hofstede HJ, Burger DM, Koopmans PP. Antiretroviral therapy in HIV patients: aspects of metabolic complications and mitochondrial toxicity. *Neth J Med* 2003,61:393-403.
6. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005,352:48-62.
7. AACTG. AACTG Metabolic Guides. In: www.aactg.org; 2009.
8. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003,17 Suppl 1:S141-8.
9. 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* 2008,52:658-67.
10. Bornaards CM, Twisk JW, Snel J, Van Mechelen W, Kemper HC. Is calculating pack-years retrospectively a valid method to estimate life-time tobacco smoking? A comparison between prospectively calculated pack-years and retrospectively calculated pack-years. *Addiction* 2001,96:1653-61.
11. Halmenschlager G, Rossetto S, Lara GM, Rhoden EL. Evaluation of the effects of cigarette smoking on testosterone levels in adult men. *J Sex Med* 2009,6:1763-72.
12. Cui Q, Carruthers S, Mclvor A, Smail F, Thabane L, Smieja M. Effect of smoking on lung function, respiratory symptoms and respiratory diseases amongst HIV-positive subjects: a cross-sectional study. *AIDS Res Ther*,7:6-15.
13. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, *et al.* International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003,35:1381-95.
14. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, *et al.* Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995,273:402-7.
15. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007,116:1081-93.
16. Alencastro PR, Fuchs, S.C.; *et al.* Critérios Diagnósticos de Lipodistrofia em Pacientes Infectados pelo HIV. *Unpublished*. 2010.
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972,18:499-502.

18. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973,19:476-82.
19. Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J Clin Pathol* 1969,22:158-61.
20. PN/DST/AIDS. Ministério da Saúde do Brasil - Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS - Rede Nacional de Laboratórios de CD4+/CD8+ e de Carga Viral. In: <http://www.aids.gov.br/data/>; 2009.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005,366:1059-62.
22. NHANESIII. National Health and Nutritional Examination Survey III: Body Measurements (Anthropometry). In: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/NCHZ/MANUALS/ANTRO.PDF Westat, Inc.; 1988.
23. Brandao AB, Fuchs SC. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2002,2:18-25.
24. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997,26:224-7.
25. Grunfeld C. Understanding the complications of antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis* 2008,47:575-6.
26. Mutimura E, Stewart A, Rheeder P, Crowther NJ. Metabolic function and the prevalence of lipodystrophy in a population of HIV-infected African subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,46:451-5.
27. 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* 2001,357:592-8.
28. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, Jr., et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001,15:1389-98.
29. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, Wanke C. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,43:458-66.
30. Parker RA, et al. Baseline and early on-treatment predictors of lipoatrophy at 64 weeks in a randomized trial of antiretroviral therapy: a secondary analysis of A5005s, a substudy of ACTG 384. . In: *7th International Workshop on adverse drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Antiviral Therapy* 2005; 10:L5. Dublin, Ireland.; 2005.
31. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC, Holmberg SD. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,32:48-56.
32. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,39:395-400.
33. Leow MK, Addy CL, Mantzoros CS. Clinical review 159: Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003,88:1961-76.
34. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003,17:1179-93.
35. Nolan D, Mallal S. Getting to the HAART of insulin resistance. *AIDS* 2001,15:2037-41.

Tabela 1. Características dos pacientes infectados pelo HIV de acordo com uso TARV [N (%), ou média \pm DP].

	Geral N=1240	TARV N=815	SEM TARV N=425	Valor P
Idade (anos)	38,6 \pm 10,1	40,5 \pm 9,7	36,5 \pm 10,2	< 0,001
Sexo				0,4
Masculino	628 (50,6)	420 (66,9)	208 (33,1)	
Feminino	612 (49,4)	395 (64,5)	217 (35,5)	
Escolaridade (anos)	7,5 \pm 4,1	7,4 \pm 4,1	7,7 \pm 4,1	0,2
Cor da pele				0,8
Não branca	548 (44,2)	358 (65,3)	190 (34,7)	
Branca	692 (55,8)	457 (66,0)	235 (34,0)	
Tabagismo (maços-ano)				0,004
\geq 20	320 (25,8)	234 (73,1)	86 (26,9)	
1-19	498 (40,2)	309 (62,0)	189 (38,0)	
0	422 (34,0)	272 (64,5)	150 (35,5)	
Atividade física (min/semana)				0,4
< 150	524 (42,3)	352 (67,2)	172 (32,8)	
\geq 150	716 (57,7)	463 (64,7)	253 (35,3)	
Índice massa corporal (kg/m ²)				0,003
\geq 30	152 (12,3)	90 (59,2)	62 (40,8)	
25,0 – 29,9	380 (30,6)	232 (61,1)	148 (38,9)	
< 25	708 (57,1)	493 (69,6)	215 (30,4)	
Tempo diagnóstico HIV				< 0,001
\geq 6 anos	405 (32,7)	347 (85,9)	58 (14,1)	
3 – 5,9 anos	350 (28,2)	256 (73,1)	94 (26,9)	
< 3 anos	485 (39,1)	211 (43,5)	274 (56,5)	
Carga viral (cópias/ml)				< 0,001
< 50	508 (41,6)	488 (96,1)	20 (3,9)	
\geq 50	713 (58,4)	321 (45,0)	392 (55,0)	
CD4 (cel/mm ³)				< 0,001
\geq 350	751 (61,2)	451 (60,1)	300 (39,9)	
< 350	476 (38,8)	360 (75,6)	116 (24,4)	
Colesterol Total (mg/dl)	183,1 \pm 43,6	187,9 \pm 45,7	173,7 \pm 37,5	< 0,001
HDL-colesterol (mg/dl)	51,2 \pm 13,8	51,9 \pm 14,1	49,8 \pm 13,1	0,01
LDL-colesterol (mg/dl)	103,0 \pm 35,8	104,4 \pm 37,4	100,4 \pm 32,4	0,07
Triglicérides (mg/dl)	151,9 \pm 107,5	167,9 \pm 121,1	120,6 \pm 63,3	< 0,001
Glicose (mg/dl)	86,8 \pm 27,6	88,2 \pm 29,9	84,3 \pm 22,3	0,02

Tabela 2. Fatores de risco para alterações lipodistróficas em pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV (Razão de riscos e IC95%)

	HIPERTROFIA	ATROFIA	LIPODISTROFIA
	Modelo 1 *	Modelo 1 *	Modelo 1 *
Sexo			
Feminino	1,56 (1,35 – 1,80)	0,95 (0,85 – 1,07)	1,04 (0,97 – 1,12)
Masculino	1,00	1,00	1,00
Valor P	< 0,001	0,4	0,3
Idade (anos)			
Idade (anos)	1,01 (1,00 – 1,01)	1,00 (0,99 – 1,01)	1,00 (1,00 – 1,01)
Valor P	0,07	0,6	0,02
Cor da pele			
Não branca	1,08 (0,94 – 1,23)	1,32 (1,17 – 1,48)	1,15 (1,07 – 1,23)
Branca	1,00	1,00	1,00
Valor P	0,3	< 0,001	< 0,001
	Modelo 2 **	Modelo 2 ***	Modelo 2 ^Δ
Tabagismo (maços-ano)			
≥ 20	0,93 (0,80 – 1,08)	1,05 (0,91 -1,22)	1,00 (0,91 – 1,10)
1-19	0,91 (0,80 – 1,04)	1,02 (0,89 – 1,17)	1,00 (0,92 – 1,09)
0	1,00	1,00	1,00
Valor P	0,3	0,8	1,0
Índice massa corporal (kg/m²)			
Índice massa corporal (kg/m ²)	1,08 (1,07 – 1,09)	0,96 (0,95 – 0,98)	1,01 (1,00 – 1,02)
Valor P	< 0,001	< 0,001	0,02
Tempo diagnóstico HIV			
≥ 6 anos	1,30 (1,14 – 1,49)	1,18 (1,02 – 1,37)	1,12 (1,03 – 1,27)
3,0 – 5,9 anos	1,18 (1,02 – 1,36)	0,97 (0,82 – 1,14)	1,01 (0,91 – 1,12)
< 3 anos	1,00	1,00	1,00
Valor P	0,001	0,005	0,008
CD4 (cel/mm³)			
< 350	0,91 (0,80 – 1,03)	1,01 (0,90 – 1,14)	1,01 (0,94 – 1,08)
≥ 350	1,00	1,00	1,00
Valor P	0,1	0,8	0,9

* ajustado para sexo, idade e cor da pele

** ajustado para sexo, idade, tabagismo, IMC, tempo diagnóstico HIV e CD4

*** ajustado para cor da pele, tabagismo, IMC, tempo diagnóstico HIV e CD4

Δ ajustado para idade, cor da pele, tabagismo, IMC, tempo diagnóstico HIV e CD4

Tabela 3. Fatores de risco para alterações lipodistróficas em pacientes infectados pelo HIV sem uso de TARV (Razão de riscos e IC95%)

	HIPERTROFIA	ATROFIA	LIPODISTROFIA
	Modelo 1 *	Modelo 1 *	Modelo 1 *
Sexo			
Feminino	1,06 (0,83 – 1,06)	1,01 (0,81 – 1,25)	0,94 (0,81 – 1,08)
Masculino	1,00	1,00	1,00
Valor P	0,6	0,9	0,4
Idade (anos)			
Idade (anos)	1,00 (0,99 – 1,01)	0,99 (0,98 – 1,00)	1,00 (0,99 – 1,01)
Valor P	0,9	0,08	0,3
Cor da pele			
Não branca	1,27 (1,00 – 1,63)	1,20 (0,96 – 1,49)	1,17 (1,02 – 1,35)
Branca	1,00	1,00	1,00
Valor P	0,06	0,1	0,02
	Modelo 2 **	Modelo 2 ***	Modelo 2 **
Tabagismo (maços-ano)			
≥ 20	1,08 (0,78 – 1,48)	1,62 (1,21 – 2,18)	1,25 (1,04 – 1,49)
1-19	0,99 (0,77 – 1,28)	1,05 (0,80 – 1,38)	1,05 (0,88 – 1,24)
0	1,00	1,00	1,00
Valor P	0,9	0,001	0,04
Índice massa corporal (kg/m²)			
Índice massa corporal (kg/m ²)	1,09 (1,07 – 1,11)	0,93 (0,90 – 0,96)	1,00 (0,99 – 1,02)
Valor P	< 0,001	< 0,001	0,7
Tempo diagnóstico HIV			
≥ 6 anos	1,20 (0,84 – 1,72)	0,96 (0,72 – 1,29)	1,10 (0,90 – 1,34)
3,0 – 5,9 anos	1,11 (0,85 – 1,44)	0,85 (0,64 – 1,12)	1,04 (0,88 – 1,23)
< 3 anos	1,00	1,00	1,00
Valor P	0,5	0,5	0,7
CD4 (cel/mm³)			
< 350	0,67 (0,48 – 0,94)	0,83 (0,66 – 1,04)	0,93 (0,78 – 1,10)
≥ 350	1,00	1,00	1,00
Valor P	0,02	0,1	0,4

* ajustado para sexo, idade e cor da pele.

** ajustado para cor da pele, tabagismo, IMC, tempo diagnóstico HIV e CD4.

*** ajustado para idade, cor da pele, tabagismo, IMC, tempo diagnóstico HIV e CD4.

Tabela 4. Perfil metabólico (média ± EP) de pacientes infectados pelo HIV com alterações lipodistróficas**.

	Colesterol*	HDL- colesterol*	LDL- colesterol*	Triglicerídeos*	Glicose*
EM USO TARV					
Lipohipertrofia					
Sim	195,7 ± 2,2	52,7 ± 0,7	108,4 ± 1,9	185,4 ± 5,8	90,2 ± 1,5
Não	179,9 ± 2,2	51,0 ± 0,7	100,2 ± 1,9	150,2 ± 5,9	86,1 ± 1,5
Valor P	< 0,001	0,09	0,002	< 0,001	0,05
Lipoatrofia					
Sim	182,2 ± 2,0	51,1 ± 0,7	101,1 ± 1,7	162,4 ± 5,5	87,0 ± 1,4
Não	195,6 ± 2,4	52,4 ± 0,8	108,8 ± 2,1	175,6 ± 6,5	89,8 ± 1,6
Valor P	< 0,001	0,09	0,005	0,1	0,2
Lipodistrofia					
Sim	187,7 ± 1,8	51,7 ± 0,6	104,2 ± 1,5	169,4 ± 4,7	88,7 ± 1,2
Não	188,5 ± 3,5	52,4 ± 1,1	104,8 ± 2,9	162,5 ± 9,2	86,0 ± 2,3
Valor P	0,8	0,6	0,9	0,5	0,3
SEM USO TARV					
Lipohipertrofia					
Sim	180,5 ± 2,8	51,2 ± 1,0	103,2 ± 2,5	134,0 ± 4,9	88,7 ± 1,7
Não	169,8 ± 2,2	49,0 ± 0,8	98,6 ± 2,0	112,3 ± 3,9	81,6 ± 1,4
Valor P	0,003	0,08	0,2	0,001	0,001
Lipoatrofia					
Sim	176,3 ± 2,7	50,7 ± 1,0	102,5 ± 2,4	123,8 ± 4,7	83,6 ± 1,7
Não	171,7 ± 2,4	49,1 ± 0,9	98,7 ± 2,1	118,1 ± 4,1	84,8 ± 1,5
Valor P	0,2	0,2	0,3	0,4	0,6
Lipodistrofia					
Sim	176,3 ± 1,2	50,1 ± 0,8	102,2 ± 2,0	126,1 ± 3,8	86,2 ± 1,3
Não	168,9 ± 3,0	49,3 ± 1,1	97,0 ± 2,6	110,5 ± 5,2	80,9 ± 1,8
Valor P	0,047	0,6	0,1	0,02	0,02

* mg/dl

** ajustado para idade, cor da pele, tabagismo e tempo diagnóstico HIV.

Tabela 5. Regressão de Poisson Modificada para fatores de risco associado a Lipohipertrofia, Lipoatrofia e Lipodistrofia (Razão de risco e IC95%)

	Lipohipertrofia	Lipoatrofia	Lipodistrofia
USO TARV	1,33 (1,15 – 1,52)*	1,33 (1,18 – 1,50)*	1,22 (1,13 – 1,32)*
TARV + Sexo	1,34 (1,16 – 1,54)*	1,33 (1,18 – 1,50)*	1,22 (1,13 – 1,32)*
TARV + Idade (anos)	1,31 (1,14 – 1,51)*	1,34 (1,18 – 1,52)*	1,22 (1,12 - 1,32)*
TARV + Cor da pele	1,34 (1,16 – 1,54)*	1,34 (1,18 – 1,51)*	1,23 (1,14 – 1,33)*
TARV modelo completo#	1,49 (1,30 – 1,70)*	1,30 (1,15 – 1,47)*	1,23 (1,13 – 1,33)*
USO IP	1,16 (1,03 – 1,31)**	1,22 (1,10 – 1,36)*	1,14 (1,07 – 1,22)*
IP + Sexo	1,13 (1,00 – 1,27)**	1,23 (1,11 – 1,36)*	1,14 (1,07 – 1,22)*
IP + Idade (anos)	1,15 (1,02 – 1,30) ^Δ	1,22 (1,10 – 1,36)*	1,14 (1,07 – 1,21)*
IP + Cor da pele	1,17 (1,04 – 1,32)**	1,24 (1,12 – 1,38)*	1,15 (1,08 – 1,23)*
IP modelo completo#	1,23 (1,10 – 1,38)*	1,20 (1,08 – 1,32)*	1,15 (1,07 – 1,22)*

ajustado para sexo, cor da pele, tabagismo, IMC e CD4

* Valor P ≤ 0,001; ** Valor P 0,01 ≤ P ≤ 0,05; ΔValor P = 0,19

CONCLUSÕES

Artigo 1.

A prevalência de síndrome metabólica segundo qualquer critério é elevada em pacientes infectados pelo HIV, sendo a maior aquela estabelecida a partir da AHA/NHLBI, similar para homens e mulheres.

A população infectada pelo HIV com síndrome metabólica está concentrada no sudeste e sul do Brasil.

Entre os componentes de síndrome metabólica, maior impacto foi verificado para níveis anormais de triglicérides e circunferência da cintura.

Artigo 2.

Para pacientes infectados pelo HIV, homens e mulheres, idade e índice de massa corporal associaram-se direta e independentemente com síndrome metabólica.

O efeito de TARV sobre a prevalência de síndrome metabólica pode ser confirmado para os homens, mas não para as mulheres.

Artigo 3.

Sinais autorreferidos de lipodistrofia, lipoatrofia e lipohipertrofia se associaram significativamente com medidas objetivas.

Detectaram-se diferenças entre homens e mulheres, sendo lipoatrofia mais prevalente nos primeiros e lipohipertrofia nas últimas.

Artigo 4.

Lipodistrofia está associada à infecção pelo HIV em pacientes com maior tempo de diagnóstico da infecção ou em uso de TARV. Lipohipertrofia associou-se com sexo feminino e índice de massa corporal elevado, enquanto lipoatrofia associou-se com cor da pele não branca e índice de massa corporal diminuído.

Alterações metabólicas associaram-se com lipoatrofia e lipohipertrofia em sentidos inversos.

Uso de TARV é fator de risco independente para lipodistrofia, lipoatrofia e lipohipertrofia.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prevalência e Fatores de Risco para Síndrome Metabólica e Lipodistrofia em Pacientes com HIV/AIDS

INTRODUÇÃO

A combinação de medicamentos contra AIDS é conhecida como Terapia Antiretroviral Potente (TARV) – ou o popular “coquetel”. A eficácia destes medicamentos tem sido demonstrada em várias pesquisas e é o tratamento usado no mundo todo para a recuperação do sistema imunológico, ou seja, das defesas do organismo.

Embora a terapia antiretroviral seja fundamental no tratamento da Aids, resultando numa diminuição importante do HIV no corpo, diversos efeitos colaterais foram identificados em pacientes usando estes medicamentos. Os mais importantes são a distribuição anormal de gordura pelo corpo (lipodistrofia) e o aumento dos lipídeos e da glicose, o que leva a um risco maior de doenças do coração. O objetivo deste estudo é avaliar a presença destas alterações em portadores do HIV com ou sem uso de medicamentos contra a AIDS no nosso meio. Sua colaboração será muito importante.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação no estudo é voluntária e, se você não quiser participar isto não trará nenhum prejuízo de seu atendimento neste serviço ou encaminhamento para outro serviço de saúde pública.

PROCEDIMENTOS

Se você decidir participar, você responderá um questionário, e serão feitas algumas medidas simples de obesidade central e na face. Nos exames de sangue que você faz de rotina, serão feitas algumas análises adicionais de lipídeos e glicose. Você continuará a ter seu atendimento com exames e revisões normais no ambulatório.

CONFIDENCIALIDADE

As suas respostas as nossas perguntas serão registradas sem identificar você em nenhum momento do estudo. Todas as informações sobre você serão identificadas por um número e não pelo seu nome. Este número será guardado em local seguro ao qual só o coordenador do estudo terá acesso. Se você se sentir desconfortável com alguma pergunta do questionário, você pode não responder ou até interromper sua participação no estudo a qualquer momento. Seu nome nunca será divulgado em entrevistas, publicações, relatórios, ou em qualquer outro meio, sendo, portanto, o resultado desta pesquisa anônimo e confidencial.

POSSÍVEIS RISCOS

Você coletará de 10 a 15 ml de sangue adicional. Como em qualquer coleta de sangue pode haver desconforto local inerente ao procedimento. As medidas habituais para com a coleta de sangue serão tomadas para que isto não aconteça.

BENEFÍCIOS

Este estudo prevê a possibilidade de você conhecer seu perfil metabólico (colesterol, triglicerídeos e glicose) e pressão arterial. Estas informações serão repassadas a você. Se você tiver indicação de iniciar o tratamento para Aids, você irá receber o tratamento conforme preconizado pelo consenso do PN-DST/Aids.

CUSTOS PARA SUA PARTICIPAÇÃO

As visitas clínicas, os exames e testes de laboratório associados ao estudo serão garantidos pelo SUS e não implicarão em nenhum custo, conforme a rotina do ambulatório.

PROBLEMAS OU PERGUNTAS

Se você tiver dúvidas sobre este estudo, deve contatar o Investigador Principal Dr. Paulo Ricardo de Alencastro pelos fones 51-3336.1444.

Eu, abaixo assinado, me responsabilizo pelo cumprimento das condições aqui expostas.

Dr. Paulo Ricardo de Alencastro

Porto Alegre, 08 de Maio de 2006

Coordenador do Projeto

Após leitura do texto acima concordei em participar deste estudo.

Nome do Participante (letra de forma)

Assinatura

Data

Profissional que aplicou o TCLE (letra de forma)

Assinatura

Data

Nome Testemunha (letra de forma)

Assinatura

Data

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Epidemiologia

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA E LIPODISTROFIA EM
PACIENTES COM HIV/AIDS**

-ESTUDO SMEL -

1. Número: |__|__|__|__|

2. Prontuário: |__|__|__|__|

3. Data da entrevista: |__|__| / |__|__| / 200|__|

4. Nome: _____

5. Data de nascimento: |__|__| / |__|__| 19|__|__|

6. Idade: |__|__| anos

7. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

8. Qual é sua cor ou raça: branca, negra, mista, índia ou outra?

1. Branca 2. Mista/Mulata 3. Negra 4. Oriental 5. Índia

6. Negro+Índio 7. Mulata+Índio 10. Branco+Índio 77. Outra _____ 99. IGN

9. Até que série você estudou na escola? Passou de ano? |__|__| anos completados

Número |__|__|__|__|

Prontu |__|__|__|__|

Dataent |__|__| / |__|__| / 200|__|

Noment

Datanas |__|__| / |__|__| / 19|__|__|

Idade |__|__|

Sexo |__|

Cor |__|__|

Escola |__|__|

ATENÇÃO: INFORME QUE VAI MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL, REGISTRE NA FICHA DE VALIAÇÃO.

EU VOU FAZER PERGUNTAS RELACIONADAS AO TEMPO QUE VOCÊ GASTA FAZENDO ATIVIDADE FÍSICA. NÓS QUEREMOS SABER SOBRE A ÚLTIMA SEMANA. AS PERGUNTAS INCLUEM AS ATIVIDADES QUE VOCÊ FAZ NO TRABALHO, PARA IR DE UM LUGAR A OUTRO, POR LAZER, POR ESPORTE, POR EXERCÍCIO OU COMO PARTE DAS SUAS ATIVIDADES EM CASA OU NO JARDIM. SUAS RESPOSTAS SÃO MUITO IMPORTANTES. POR FAVOR, RESPONDA AS PERGUNTAS MESMO QUE VOCÊ NÃO SE CONSIDERE ATIVO.

PENSE NO TEMPO QUE VOCÊ CAMINHOU PARA IR A QUALQUER LUGAR NA ÚLTIMA SEMANA (ÚLTIMOS 7 DIAS, SEM CONTAR O DIA DA ENTREVISTA)

10. Em quantos dias da **última semana** você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos, em casa, no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, no lazer, por prazer ou como forma de exercício?

|__|__| dias por semana

() nenhum → PULE 12

Camidi |__|

11. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

|_|_| horas |_|_| minutos

Camimi |_|_|_|

PENSE NAS ATIVIDADES FÍSICAS MODERADAS QUE VOCÊ FEZ NA ÚLTIMA SEMANA (ÚLTIMOS 7 DIAS). CHAMAMOS DE ATIVIDADES FÍSICAS MODERADAS AQUELAS QUE PRECISAM DE ALGUM ESFORÇO FÍSICO E QUE FAZEM VOCÊ RESPIRAR UM POUCO MAIS FORTE DO QUE O NORMAL, DEIXANDO A CAMISETA ÚMIDA.

12. Em quantos dias da **última semana** você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos contínuos, como, por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves: compras, criança pequena, serviços domésticos na casa ou no quintal: varrer, aspirar, cuidar do jardim, relações sexuais, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração?

NÃO INCLUA CAMINHAR |_|_| dias por semana () nenhum → PULE 14

Modedi |_|

13. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo **no total** você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

|_|_| horas |_|_| minutos

Modemi |_|_|_|

PENSE NAS ATIVIDADES FÍSICAS VIGOROSAS QUE VOCÊ FEZ NA ÚLTIMA SEMANA (ÚLTIMOS 7 DIAS). CHAMAMOS DE ATIVIDADES FÍSICAS VIGOROSAS AQUELAS QUE PRECISAM DE UM GRANDE ESFORÇO FÍSICO E QUE FAZEM RESPIRAR MUITO MAIS FORTE DO QUE O NORMAL DEIXANDO A CAMISETA ENCHARCADA.

14. Em quantos dias da **última semana** você fez atividades **vigorosas** por pelo menos 10 minutos contínuos, como, por exemplo, carregar pesos pesados, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa ou no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados, ou qualquer atividade que aumente **muito** sua respiração ou batimentos do coração?

|_|_| dias por semana () nenhum → PULE 16

Vigodi |_|

15. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

|_|_| horas |_|_| minutos

Vigomi |_|_|_|

PENSE NO TEMPO QUE VOCÊ FICOU SENTADO NA ÚLTIMA SEMANA (ÚLTIMOS 7 DIAS). CONTE O TEMPO SENTADO NO ÔNIBUS, NO TRABALHO, EM CASA, VISITANDO AMIGOS, NO CINEMA, LENDO, E VENDO TV SENTADO OU DEITADO.

16. Na **última semana**, em média quanto tempo você passou sentado **por dia** em um dia de semana?

_____, ____ horas _____ minutos

Sesemi |_____|

17. No **último fim-de-semana**, quanto tempo você passou sentado **por dia** no:

Sábado? _____, ____ horas _____ minutos

Domingo? _____, ____ horas _____ minutos

Sesami |_____|

Sedomi |_____|

ATENÇÃO: INFORME QUE VAI MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL, REGISTRE NA FICHA DE AVALIAÇÃO.

AGORA EU VOU PERGUNTAR SOBRE SEUS HÁBITOS DE VIDA

18. Você toma ou tomava bebidas alcoólicas?

1. Sim, tomo 2. Tomava, mas parei de beber [0] 3. Não → PULE 22 [8/88] 9. IGN

Bebe |_____|

19. Nos **últimos 12 meses**, que tipo de bebida, que quantidade e com que frequência você tomou?
[NÃO BEBEU=00]

Código	1	2	3	4	5	6
Unidade	Martelo Cálice-aperitivo	Copo comum cálice de vinho	Dose	½ garrafa ½ litro	1 garrafa 1 litro	Lata Garrafa peq.
Volume	100 ml	200 ml	60 ml			350 ml

Tipo de bebida	Código de unidade	Quantidade	Dias	Por: 1.sem. 2. mês 3. ano	Meses do ano
-------------------	-------------------------	------------	------	------------------------------------	-----------------

Cerveja _____ |_____| |_____| _____ |_____|

Cachaça _____ |_____| |_____| _____ |_____|

Vinho _____ |_____| |_____| _____ |_____|

Whisky _____ |_____| |_____| _____ |_____|

Vodka _____ |_____| |_____| _____ |_____|

Outro: _____ |_____| |_____| _____ |_____|

Cerveu |_____| Cerveq |_____| Cerved |_____|
 Cervepo |_____| Cerveme |_____|
 Cachau |_____| Cachaq |_____| Cachad |_____|
 Cachapo |_____| Cachame |_____|
 Vinhou |_____| Vinhoq |_____| Vinhod |_____|
 Vinhopo |_____| Vinhome |_____|
 Whisku |_____| Whiskq |_____| Whiskd |_____|
 Whiskpo |_____| Whiskme |_____|
 Vodkau |_____| Vodkaq |_____| Vodkad |_____|
 Vodkapo |_____| Vodkame |_____|
 Outibeb |_____| Outibebu |_____| Outibebq |_____|
 Outibebd |_____| Outibebp |_____| Outibebm |_____|

20. Em função do HIV, você mudou o TIPO ou a QUANTIDADE de bebida que tomava?

1. Sim 2. Não Tipo de _____ para _____ 8. NSA
Quantidade 1. Aumentou 2. Manteve igual 3. Diminuiu 4. Parou 8. NSA

Tipo |__|
Quatde |__|

21. Nas últimas duas semanas, em pelo menos uma ocasião você tomou bebidas alcoólicas?

1. Sim 2. Não → PULE 23 8. NSA 9.IGN

Binge |__|

22. Nas últimas duas semanas, na ocasião que tomou mais quantos copos tomou? |__| copos

Bingeco |__|

23. Você já fumou 100 cigarros ou mais na vida? 1. Sim 2. Não → PULE 29

Fuma100 |__|

24. Você continua fumando? 1. Sim, fumo 2. Não, parei 8. NSA 9. IGN

Fuma |__|

25. Com que idade você começou a fumar? |__| anos [NSA = 88]

Fumaid |__|

26. Quantos cigarros fuma(va) por dia? |__| cigarros [NSA = 888]

Fumaq |__|

27. Alguma vez parou de fumar? 1. Sim 2. Não → PULE 29 8. NSA 9. IGN

Fumapar |__|

Fumapa |__|

28. Por quanto tempo parou de fumar no total? |__| anos |__| meses

Fumapm |__|

ATENÇÃO: INFORME QUE VAI MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL, REGISTRE NA FICHA DE AVALIAÇÃO.

AGORA EU VOU PERGUNTAR SOBRE DOENÇAS QUE VOCÊ PODE TER AGORA OU PODE TER TIDO NA VIDA

29. Alguma vez um médico ou enfermeiro disse que você tem: **Que idade tinha na 1ª. vez?**

[NSA=888]

Pressão alta ou hipertensão 1. Sim 2. Não 9. IGN |__|

Medhas |__| Idahas |__|

Açúcar no sangue ou diabetes 1. Sim 2. Não 9. IGN |__|

Meddm |__| Idadm |__|

Colesterol alto ou gordura no sangue 1. Sim 2. Não 9. IGN |__|

Medcol |__| Idacol |__|

Outra doença? _____ 1. Sim 2. Não 9. IGN |__|

Medout |__| Idaout |__|

30. Alguma vez um médico disse que você teve ou tem:

Que idade tinha na 1ª. vez?

[NSA=888]

Derrame cerebral 1. Sim 2. Não 9. IGN |__|

Derrame |__| Idader |__|

Ataque do coração ou infarto 1. Sim 2. Não 9. IGN |__|

Infarto |__| Idainf |__|

Coração grande, insuficiência cardíaca 1. Sim 2. Não 9. IGN |__|

ICC |__| Idaicc |__|

Angina (dor no peito ao caminhar) 1. Sim 2. Não 9. IGN |__|

Angina |__| Idangi |__|

31. Alguma vez você fez:

Que idade tinha na 1ª. vez? [NSA=888]

Cateterismo cardíaco	1. Sim	2. Não	9. IGN	_ _ _	Catete _	Idacate _ _ _
Angioplastia/ stent (molinha)	1. Sim	2. Não	9. IGN	_ _ _	Angio _	Idangi _ _ _
Ponte de safena/ mamária	1. Sim	2. Não	9. IGN	_ _ _	Ponte _	Idapon _ _ _
Outra doença? _____	1. Sim	2. Não	9. IGN	_ _ _	Dialise _	Idadia _ _ _

32. Nos últimos 12 meses, você tomou **remédios** para tratar:

Pressão alta ou hipertensão?	1. Sim	2. Não	9. IGN
Açúcar no sangue ou diabetes?	1. Sim	2. Não	9. IGN
Colesterol alto ou gordura no sangue?	1. Sim	2. Não	9. IGN
Anticoncepcional oral?	1. Sim	2. Não	9. IGN
Anticoncepcional injetável?	1. Sim	2. Não	9. IGN
Depressão?	1. Sim	2. Não	9. IGN
Doença do coração? _____	1. Sim	2. Não	9. IGN

ReHAS	_
Redia	_
Recol	_
Reaco	_
Reacj	_
Redepre	_
Recora	_

33. Nas últimas 2 semanas você tomou remédio para **tratar** alguma doença?

1. Sim 2. Não → PULE 35 9. IGN

Reme2s |_|

34. Posso ver as receitas ou as caixas dos remédios que você tomou nas últimas 2 semanas, exceto para HIV/AIDS?

Nome comercial / genérico [SE NÃO SABE PEÇA O MOTIVO]	Dose (mg)	Quantidade: comp., unidad.	Tomou hoje ou ontem?	Nome1 _ _ _	Dose1 _ _ _
			1. Sim 2. Não	Quant1 _	Toho1 _
			1. Sim 2. Não	Nome2 _ _ _	Dose2 _ _ _
			1. Sim 2. Não	Quant2 _	Toho2 _
			1. Sim 2. Não	Nome3 _ _ _	Dose3 _ _ _
			1. Sim 2. Não	Quant3 _	Toho3 _
			1. Sim 2. Não	Nome4 _ _ _	Dose4 _ _ _
			1. Sim 2. Não	Quant4 _	Toho4 _
			1. Sim 2. Não	Nome5 _ _ _	Dose5 _ _ _
			1. Sim 2. Não	Quant5 _	Toho5 _
			1. Sim 2. Não	Nome6 _ _ _	Dose6 _ _ _
			1. Sim 2. Não	Quant6 _	Toho6 _
			1. Sim 2. Não	Nome7 _ _ _	Dose7 _ _ _
			1. Sim 2. Não	Quant7 _	Toho7 _

ATENÇÃO: INFORME QUE VAI MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL, REGISTRE NA FICHA DE AVALIAÇÃO.

AGORA EU VOU PERGUNTAR SOBRE DOENÇAS NA SUA FAMÍLIA

35. Quantos irmãos naturais você tem vivos? |__|__| [NÃO TEM = 00 IGN=99]
mortos? |__|__|

Irmovi |__|__|

Irmoto |__|__|

Paisvi |__|

36. Entre seus pais naturais, quantos estão vivos? |__| [IGN = 9]

37. Entre os seus **pais e irmãos naturais**, alguém teve infarto ou derrame cerebral?

Pai: Infarto 1. Sim 2. Não 9. IGN

Derrame cerebral 1. Sim 2. Não 9. IGN

Mãe: Infarto 1. Sim 2. Não 9. IGN

Derrame cerebral 1. Sim 2. Não 9. IGN

Irmãos: [NENHUM=00 NÃO TEM IRMÃOS = 88 IGN=99]

Quantos irmãos tiveram infarto? |__|__|

Quantos irmãos tiveram derrame cerebral? |__|__|

Painfa |__|

Paider |__|

Maefna |__|

Maeder |__|

Irmifna |__|__|

Irmder |__|__|

38. Entre os seus **pais e irmãos naturais**, alguém tem ou tinha (se já morreu) diagnóstico médico de:

Pai: Açúcar no sangue, diabetes 1. Sim 2. Não 9. IGN

Pressão alta, hipertensão 1. Sim 2. Não 9. IGN

Mãe: Açúcar no sangue, diabetes 1. Sim 2. Não 9. IGN

Pressão alta, hipertensão 1. Sim 2. Não 9. IGN

Irmãos: [NENHUM=00 NÃO TEM IRMÃOS = 88 IGN=99]

Quantos irmãos têm açúcar no sangue, diabetes? |__|__|

Quantos irmãos têm pressão alta, hipertensão? |__|__|

Padia |__|

Paihas |__|

Maedia |__|

Maehas |__|

Irmidia |__|__|

Irmhas |__|__|

ATENÇÃO, SE O ENTREVISTADO FOR HOMEM PREENCHA COM NSA=8/88 E PULE PERGUNTA 49

AGORA EU VOU LHE FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE QUESTÕES FEMININAS

39. Com que idade você ficou menstruada pela 1ª vez? |_|_| anos
40. Quantas vezes você ficou grávida? |_|_| [NENHUMA = 00]
41. Quantos filhos você teve no total? |_|_| [NENHUM = 00 NSA = 88]
42. Atualmente, você está usando algum anticoncepcional para não engravidar?
 1. Sim 2. Não → **PULE 44** 3. Está na menopausa → **PULE 45** 8. NSA
43. Atualmente, qual é o anticoncepcional que você usa? _____
1. Anticoncepcional oral 2. Camisinha 3. DIU
 4. AC injetável/adesivo/vaginal 5. Ligadura 6. Vasectomia 7. Outro
44. Nos últimos 12 meses, quantas vezes ficou menstruada? |_|_|_| vezes
 00. está na menopausa/ bloqueada SE NÃO SOUBER: 22. ↓ 8 33. 8 a 10 44 → ↑ 10 vezes

Menar |_|_|_|

Gravidez |_|_|_|

Filhos |_|_|_|

Aconce |_|_|

Acono1 |_|_|_|

Acono2 |_|_|_|

Mens12 |_|_|_|

Menstid |_|_|_|

Hormon |_|_|

Hornom |_|_|_|

Hormom |_|_|_|

Hormoa |_|_|_|

PARA MULHERES QUE ESTÃO NA MENOPAUSA (não menstruam mais):

45. Que idade você tinha quando menstruou a última vez? |_|_|_| anos
46. Você usa ou usou hormônio para tratar os sintomas da menopausa?
 1. Sim, uso 2. Usava e parei 3. Nunca usei → **PULE 49** 8. NSA
47. Atualmente, qual é o hormônio que você está usando? _____
48. Há quanto tempo você usa hormônio? |_|_|_| meses |_|_|_| anos

AGORA, VAMOS FAZER PERGUNTAS RELACIONADAS AO HIV E SEU TRATAMENTO

49. Qual é a data em que foi feito o diagnóstico de infecção pelo HIV?
 |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|_|

Datahiv |_|_|_|/|_|_|_|/|_|_|_|_|_|

50. Como foi a contaminação?
1. Relação heterossexual 2. HSH 3. UDI / seringa compartilhada
 4. Transfusão sangue 5. Hemofilia 6. Acidente ocupacional/comunitário
 7. Estupro / violência sexual 8. DST 9. Rompimento de preservativo
 77.Outra: _____ 99. IGN

Contami1 |_|_|_|

Contami2 |_|_|_|

Contami3 |_|_|_|

DrogaHIV |_|_|

Crack |_|_|

Cocache |_|_|

51. Na época que pegou HIV, você usava drogas? 1. Sim 2. Não

52. Você usa ou usava drogas? Que tipo de drogas você usava?

- Crack 1. Sim 2. Não 8. NSA
 Cocaína aspirada 1. Sim 2. Não 8. NSA

Cocaína injetável 1. Sim** 2. Não 8. NSA
 **SE SIM – Compartilhou seringas / equipamentos? 1. Sim 2. Não 8. NSA
 Anfetamina 1. Sim 2. Não 8. NSA
 Ecstasy 1. Sim 2. Não 8. NSA
 Maconha 1. Sim 2. Não 8. NSA
 Outras drogas. Quais? _____

Cocainj |__|
 Compart |__|
 Anfeta |__|
 Ecstasy |__|
 Maconha |__|
 Outdrog1 |__|

53. Você continua usando drogas? 1. Sim 2. Não, parei 8. NSA
 54. Com que idade você começou a usar? |__|__| anos [NSA=88]
 55. Quantas vezes por dia você usa ou usava drogas? |__|__| [NSA=88]
 56. Alguma vez você parou de usar drogas? 1. Sim 2. Não → PULE 58 8. NSA 9. IGN
 57. Por quanto tempo parou de usar no total? |__|__| meses |__|__| anos

Drogcom |__|
 Drogaid |__|__|
 Drogaq |__|__|
 Drogapa |__|
 Drogapme |__|__|
 Drogapan |__|__|

PARA O MÉDICO PREENCHER

58. Listar as doenças relacionadas ao HIV e outras [USAR LISTA CDC]
 Doença 1 _____ |__|__|__|
 Doença 2 _____ |__|__|__|
 Doença 3 _____ |__|__|__|
 Doença 4 _____ |__|__|__|
 Doença 5 _____ |__|__|__|

DoeHIV1 |__|__|__|
 DoeHIV2 |__|__|__|
 DoeHIV3 |__|__|__|
 DoeHIV4 |__|__|__|
 DoeHIV5 |__|__|__|

59. Classificação Clínica:

1. Síndrome retroviral aguda 2. HIV assintomático 3. HIV sintomas gerais
 4. Aids sem DO 5. Aids com DO 9. IGN |__|

HIVclin |__|

60. Doenças Definidoras de AIDS [USAR LISTA CDC]
 Doença 1 _____ |__|__|__|
 Doença 2 _____ |__|__|__|
 Doença 3 _____ |__|__|__|
 Doença 4 _____ |__|__|__|
 Doença 5 _____ |__|__|__|

DoeAIDS1 |__|__|__|
 DoeAIDS2 |__|__|__|
 DoeAIDS3 |__|__|__|
 DoeAIDS4 |__|__|__|
 DoeAIDS5 |__|__|__|

61. Esquemas Terapêuticos: [VER LISTA DE CÓDIGOS PARA MOTIVOS PARA TROCA E EFEITOS ADVERSOS]

Droga ARV Ef. adversos	NÃO	Data Início	Data Término	Motivo Troca	
Abacavir - ABC	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Didadosina - DDI	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Lamivudina – 3TC	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Estavudina – D4T	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Zidovudina - AZT	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Biovir - AZT+3TC	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Tenofovir – TDF	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Efavirenz – EFZ	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Nevirapina – NVP	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Amprenavir – AMP	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Atazanavir – ATV	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
FosAmprenavir –	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Indinavir – IDV	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Lopinavir – LPV/RTV	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Nelfinavir – NLF	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Ritonavir – RTV	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Saquinavir – SQV	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Tipranavir – TPV	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _
Enfuvirtide – T20	<input type="checkbox"/>	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _ / _ _ _	_ _	_ _

AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DE LIPODISTROFIA

[CÓDIGOS: IGN=999 NÃO LEMBRA, NEM MAIS OU MENOS]

Peso1a |_|_|_|

62. Você sabe quanto pesava: há um ano atrás? L_|_|_|_| kg

63. Você notou alguma **alteração no seu peso** desde que soube da sua infecção pelo HIV?

1. Sim 2. Não Se sim, de |_|_|_|_| kg em |_|_|_| mês |_|_|_|_| ano
para |_|_|_|_| kg em |_|_|_| mês |_|_|_|_| ano
para |_|_|_|_| kg em |_|_|_| mês |_|_|_|_| ano

Alt peso |_|_|
Per peso |_|_|_|
Gan peso |_|_|_|

64. Você notou **alterações na gordura do seu corpo** desde que soube da infecção pelo HIV?

1. Aumentou 2. Diminuiu 3. Não mudou

Alt gordu |_|_|

65. Em que áreas do seu corpo houve **diminuição ou aumento de gordura**? [CITAR TODAS AS ÁREAS]

Face	1. Aumento	2. Diminuição	3. Não mudou	Face	_
Queixo	1. Aumento	2. Diminuição	3. Não mudou	Queixo	_
Atrás do pescoço	1. Aumento	2. Diminuição	3. Não mudou	Pesco	_
Tórax / mamas	1. Aumento	2. Diminuição	3. Não mudou	Torax	_
Abdômen	1. Aumento	2. Diminuição	3. Não mudou	Abdome	_
Braços	1. Aumento	2. Diminuição	3. Não mudou	Braços	_
Antebraços / mãos	1. Aumento	2. Diminuição	3. Não mudou	Mao	_
Quadril / nádegas	1. Aumento	2. Diminuição	3. Não mudou	Nadega	_
Coxas	1. Aumento	2. Diminuição	3. Não mudou	Coxa	_
Barriga da perna / pés	1. Aumento	2. Diminuição	3. Não mudou	Pes	_

66. Os seus braços parecem musculosos ?	1. Sim	2. Não	9. IGN	Bramus	_
67. Os seus braços apresentam veias proeminentes ?	1. Sim	2. Não	9. IGN	Bravpro	_
68. As suas pernas parecem musculosas ?	1. Sim	2. Não	9. IGN	Permus	_
69. As suas pernas apresentam veias proeminentes ?	1. Sim	2. Não	9. IGN	Veiapro	_
70. Você tem " <u>giba</u> " ou acúmulo de gordura atrás do pescoço?	1. Sim	2. Não	9. IGN	Gibao	_
71. Você tem barriga maior que o usual?	1. Sim	2. Não	9. IGN	Barriga	_
72. Você tem queixo duplo?	1. Sim	2. Não	9. IGN	Queixod	_
73. As suas bochechas parecem chupadas, escavadas?	1. Sim	2. Não	9. IGN	Boches	_
74. Você notou mudança no tamanho do seu pescoço desde a infecção pelo HIV?	1. Sim	2. Não	9. IGN	Altpes	_
75. Você notou alteração no tamanho da sua cintura desde a infecção pelo HIV?	1. Sim	2. Não	9. IGN	Alt cint	_
76. Entrevistador _____	_	_		Entrevi	_ _

AVALIAÇÃO FÍSICA**Pressão arterial (mmHg)**

PAS1 |_|_|_|_|

PAD1 |_|_|_|_|

Pulso1 |_|_|_|_|

PAS2 |_|_|_|_|

PAD2 |_|_|_|_|

Pulso2 |_|_|_|_|

PAS3 |_|_|_|_|

PAD3 |_|_|_|_|

Pulso3 |_|_|_|_|

PAS4 |_|_|_|_|

PAD4 |_|_|_|_|

Pulso4 |_|_|_|_|

Altura (cm)

Altura1 |_|_|_|_|, |_|

Altura2 |_|_|_|_|, |_|

Peso (kg)

Peso1 |_|_|_|_|, |_|

Peso2 |_|_|_|_|, |_|

Circunferência do pescoço (cm)

Cirpes1 |_|_|_|, |_|

Cirpes2 |_|_|_|, |_|

Circunferência do braço (cm)

Cirbra1 |_|_|_|, |_|

Cirbra2 |_|_|_|, |_|

Circunferência da cintura (cm)

Circin1 |_|_|_|_|, |_|

Circin2 |_|_|_|_|, |_|

Circunferência do quadril (cm)

Cirqua1 |_|_|_|_|, |_|

Cirqua2 |_|_|_|_|, |_|

PREGAS CUTÂNEAS DA FACE: (sempre à direita)**Prega infraorbital**

Infraor1 |_|_|_|, |_|

Infraor2 |_|_|_|, |_|

Prega bucal

Bucal1 |_|_|_|, |_|

Bucal2 |_|_|_|, |_|

Prega submandibular

Sunman1 |_|_|_|, |_|

Sunman2 |_|_|_|, |_|

Aferidor 1 _____ |_|_|_|

Aferidor 2

_____ |_|_|_|

LABORATÓRIO

Colesterol: |_|_|_|_| mg/dL

HDL: |_|_|_|_| mg/dL

LDL: |_|_|_|_| mg/dL = COL.T – HDL – TRIGLIC / 5

Glicemia: |_|_|_|_| mg/dL

Triglicerídeos: |_|_|_|_| mg/dL

Escala de Risco Cardiovascular de Framingham:

1. Idade |_|_| 2. Colesterol T |_|_| 3. HDL |_|_| 4. PA |_|_| 5. DM |_|_| 6. Fumo |_|_| = |_|_|_|_|

Risco DAC em 10 anos = |_|_|_|_| %

CD4 |_|_|_|_|_| | **céls/mm3** **DATA:** |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

CV |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| | **DATA:** |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|