

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES
Doutorado em Saúde Pública

George Tadeu Nunes Diniz

*O USO DE MODELOS DE EQUAÇÕES ESTRUTURAIS NA ANÁLISE DOS
PRINCIPAIS MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO DE LIPODISTROFIA EM
PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS*

RECIFE
2016

George Tadeu Nunes Diniz

***O USO DE MODELOS DE EQUAÇÕES ESTRUTURAIS NA ANÁLISE DOS
PRINCIPAIS MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO DE LIPODISTROFIA EM
PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS***

Tese apresentada ao Curso de
Doutorado em Saúde Pública do
Centro de Pesquisas Aggeu
Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz
para obtenção do grau de Doutor em
Ciências.

Orientadores:

Dra. Maria de Fátima Militão de Albuquerque

Dr Wayner Vieira de Souza

Dr Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Recife

2016

Catálogo na fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

- D585u Diniz, George Tadeu Nunes.
 O uso de Modelos de Equações Estruturais na análise dos principais mecanismos de desenvolvimento de lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/AIDS / George Tadeu Nunes Diniz. - Recife: [s.n.], 2016.
 166 p. : ilus., tab., graf.
- Tese (doutorado em saúde pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2016.
- Orientadores: Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, Wayner Vieira de Souza, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.
1. Análise estatística. 2. HIV. 3. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida - epidemiologia. 4. Estudos de Coortes. 5. Lipodistrofia - imunologia. 6. Lipodistrofia - virologia. 1. Albuquerque, Maria de Fátima Pessoa Militão de. ths. 2. Souza, Wayner Vieira de. ths. 3. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar. ths. IV. Título.

George Tadeu Nunes Diniz

***O USO DE MODELOS DE EQUAÇÕES ESTRUTURAIS NA ANÁLISE DOS
PRINCIPAIS MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO DE LIPODISTROFIA EM
PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS***

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 20/04/2016

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Heloisa Ramos Lacerda
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Francisco Alfredo Bandeira e Farias
Universidade de Pernambuco – UPE

Prof. Dr. Ulisses Ramos Montarroyos
Universidade de Pernambuco – UPE

Prof^a. Dra. Ana Maria de Brito
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – CPqAM/FIOCRUZ

Prof^a. Dra. Maria de Fátima Militão de Albuquerque
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – CPqAM/FIOCRUZ

Aos meus pais (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

A Deus, que fez o impossível ser possível durante essa caminhada, colocando as pessoas certas nos locais onde era preciso que estivessem para que tudo pudesse acontecer.

À minha esposa, que esteve o tempo todo ao meu lado ao longo desses quatro anos, com muita paciência e compreensão me apoiando o tempo todo.

Agradeço imensamente ao professor Ricardo Ximenes, que esteve presente nos momentos mais difíceis dessa minha jornada, não deixando que eu desistisse, acreditando no meu trabalho e participando em todas as fases da minha caminhada e da construção desta tese.

À professora Fátima Militão, que teve uma participação importante e decisiva durante o meu processo do ingresso no doutorado.

Ao meu cunhado Salim Abu Madyan e à minha irmã Risoleide Diniz por terem aberto a porta da sua casa e recebido a mim e minha esposa, como também ao meu sobrinho Omar Diniz Madyan com quem compartilhei muitos momentos em Londres.

À minha querida mãe Juraci Nunes Diniz que, enquanto viva, era meu porto seguro.

À minha irmã Eneide, que sempre esteve muito presente em minha vida.

Às professoras Laura Rodrigues e Bianca De Stavola pelo acolhimento e carinho que me deram durante o período em que eu permaneci na London School Hygiene Tropical Medicine.

À minha amiga, a professora Giselle Campos, que muitas vezes bati em sua porta pedindo a sua opinião como também a sua preciosa ajuda.

Aos meus amigos Ricardo Albuquerque e Eliane Oliveira que estiveram presentes em momentos muito difíceis e delicados desse doutorado, e sem ajuda deles eu não teria concluído completamente uma parte muito importante dessa jornada.

A preciosa ajuda do professor Demócrito Miranda e de Thais Gelenske com suas contribuições por meio das discussões sobre o objeto de estudo desta tese em diferentes fases durante a construção da tese.

Aos meus colegas de departamento que estiveram o tempo todo me incentivado nessa árdua caminhada.

Aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa e a todos do grupo AIDS-PE com suas contribuições.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES que por meio do programa Ciência Sem Fronteira – CSF permitiu o intercâmbio com a London School Hygiene & Tropical Medicine.

Deus lhe pague

Por esse pão pra comer, por esse chão pra dormir

A certidão pra nascer e a concessão pra sorrir

Por me deixar respirar, por me deixar existir

Deus lhe pague

Pelo prazer de chorar e pelo “estamos aí”

Pela piada no bar e o futebol pra aplaudir

Um crime pra comentar e um samba pra distrair

Deus lhe pague

Por essa praia, essa saia, pelas mulheres daqui

O amor malfeito depressa, fazer a barba e partir

Pelo domingo que é lindo, novela, missa e gibi

Deus lhe pague

Pela cachaça de graça que a gente tem que engolir

Pela fumaça, desgraça, que a gente tem que tossir

Pelos andaimes, pingentes, que a gente tem que cair

Deus lhe pague

Por mais um dia, agonia, pra suportar e assistir

Pelo rangido dos dentes, pela cidade a zunir

E pelo grito demente que nos ajuda a fugir

Deus lhe pague

Pela mulher carpideira pra nos louvar e cuspir

E pelas moscas-bicheiras a nos beijar e cobrir

E pela paz derradeira que enfim vai nos redimir

Deus lhe pague

Chico Buarque de Holanda

DINIZ, George Tadeu Nunes. **O uso de Modelos de Equações Estruturais na análise dos principais mecanismos de desenvolvimento de lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/AIDS**. 2016. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2016.

RESUMO

A tese tem por objetivo identificar diferentes padrões: resposta imunológica através das trajetórias da carga viral, CD4 e os regimes de tratamento com antirretrovirais e verificar associação com o desenvolvimento de lipodistrofia (LD). Estudou-se uma coorte prospectiva de 912 pacientes, durante cinco anos, com mensurações repetidas de CD4 e carga viral. Utilizou-se análise de equações estruturais com uso de classes latentes para identificar o modelo com o melhor número de trajetórias de CD4, carga viral, regime tratamento e drogas antirretrovirais com base em parâmetros estatísticos, e a associação dessas trajetórias com o desenvolvimento de LD por meio de regressão logística. A prevalência da LD na primeira reavaliação foi 40,6%, chegando a 77,6%. As trajetórias déficit imunológico temporário, déficit imunológico mantido e carga viral alta mostraram associação com o desenvolvimento de LD na análise univariada; depois de controladas pelos fatores de confusão, apenas déficit imunológico mantido e carga viral alta permaneceram associadas. As variáveis compostas *proxy* da reconstituição imunológica e da imunodeficiência, apresentaram forte associação com a LD. Agrupando essas duas últimas variáveis em uma categoria, encontra-se uma forte associação com a LD. Na análise do tratamento antirretroviral observou-se que os regimes Inibidor de Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos (ITRN)+ Inibidor de Transcriptase Reversa não análogos de Nucleosídeos (ITRNN) estavam associados ao desenvolvimento da LD e não havia diferença entre os indivíduos tratados e não tratados. Entre as classes latentes verificou-se associação com o desenvolvimento da LD dos regimes ITRN+ITRNN e das drogas Lamivudina (3TC)+Zidovudina (AZT)+Nevirapina (NVP) e 3TC+Tenofovir (TDF)+Efavirenz (EFV). O uso das trajetórias permitiu identificar padrões de resposta imunológica e o envolvimento do regime ITRNN associados à LD, e esta pode ocorrer devido à exposição à TARV ou apenas pela exposição ao HIV. Os modelos de equações estruturais mostraram superar as ferramentas tradicionais que, apesar de eficientes, muitas vezes não são sensíveis suficiente para detectar possíveis características ou comportamentos implícitos.

Palavras-chaves: Equações Estruturais; HIV/AIDS; Reconstituição Imunológica; Imunodeficiência; inflamação; TARV.

DINIZ, George Tadeu Nunes. **The use of Structural Equation Modeling analysis of main lipodystrophy development mechanisms in people living with HIV / AIDS.** 2016. Thesis (Doctorate in Public Health) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2016.

ABSTRACT

The thesis aims to identify different patterns: immune response through the paths of viral load and CD4, treatment regimens and antiretroviral drug combinations and verify association with the development of lipodystrophy (LD).

This was a cohort of 912 patients followed up over a period of 5 years, with repeated CD4 count and viral load measurements. A structural equation analysis was conducted to identify the model with the best number of CD4, viral load, treatment regimen and antiretroviral drugs trajectories, based on statistical parameters (entropy and bic), and through logistic regression, the association of these trajectories with the development of lipodystrophy. The prevalence of LD on the first visit after baseline assessment of cohort was 40.6% reaching 77.6%. The trajectories temporary immune gap, sustained immune gap and high viral load were associated with the development of LD in the univariate analysis and, after control for confounders, only sustained immune gap and high viral load remained associated. Composite proxy variables of immune reconstitution and immunodeficiency, suggesting the underlying inflammation, demonstrated an association with the LD, despite the wide confidence interval. Grouping the two last variables into one category, we encountered a strong association with LD. In the analysis of antiretroviral treatment (ART), it was observed that the Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) + Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) regimens were associated with the development of the LD and there was no difference between treated and untreated individuals. Among the latent classes found an association of the NRTI+NNRTI regimens and combination of drugs lamivudine (3TC) + zidovudine (AZT) + nevirapine (NVP) and tenofovir (TDF) + 3TC + efavirenz (EFV) with the development of LD. The use of trajectories allowed us to identify the immunological response patterns and the involvement of NNRTI regime associated with the LD and that LD can occur due to ART exposure or just by HIV virus exposure. The structural equation modeling showed to overcome the traditional tools which although effective, are often not sensitive enough to detect possible features or implied behavior.

Key-words: Structural Equation Models; HIV/AIDS; Immune Reconstitution; HAART.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Modelo Teórico: Hipótese dos mecanismos que levam ao desenvolvimento da lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV / AIDS.....	43
Figura 2 –	Fluxograma da população do estudo com análise da trajetória do CD4 na coorte.....	63
Figura 3 –	Fluxograma da população do estudo com análise da trajetória da Carga Viral (CV) na coorte.....	64
Figura 4 –	Fluxograma da população do estudo com análise da trajetória dos antirretrovirais (ARVs) na coorte.....	65
Figura 5 -	Fluxograma da população do estudo e avaliação das variáveis latentes no desenvolvimento da lipodistrofia durante todo seguimento da coorte HIV/AIDS (2007/2012) na avaliação basal e a cada reavaliação do indivíduo.....	68
Figura 6 -	Fluxograma da população do estudo em cada reavaliação do indivíduo na coorte (variáveis observadas dos antirretrovirais).....	70
Figura 7 –	Estruturas de correlações das variáveis latentes comportamento viral, estado imunológico e os fatores de confusão na avaliação do desenvolvimento de lipodistrofia.....	86
Gráfico 1 –	Prevalência do desenvolvimento da lipodistrofia segundo tratamento antirretroviral em uma coorte de PVHA observadas nas reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.....	93

Quadro 1 –	Representação das probabilidades: condicionais e incondicionais em forma de tabela.....	60
Quadro 2 –	Descrição das variáveis do estudo.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Caracterização da amostra quanto ao desenvolvimento da lipodistrofia, segundo características biológicas, HIV e marcadores biológicos em uma coorte de PVHA, Pernambuco, 2007 a 2012.....	77
Tabela 2 –	Distribuição dos indivíduos segundo o comparecimento nas avaliações médicas e o desenvolvimento de lipodistrofia a cada reavaliação, em uma coorte de PVHA, Pernambuco, 2007 a 2012.....	78
Tabela 3 –	Análise das classes latentes: Evolução dos modelos do CD4 e carga viral segundo os critérios de informações utilizados na definição do modelo adequado. Informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.....	80
Tabela 4 –	Classificação das classes latentes segundo as probabilidades, e valores da entropia obtidos através da análise do CD4 (cut-off 200 células/mm ³) e carga viral (logaritmo), utilizando as informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.....	80
Tabela 5 –	Estimativas das ORs segundo associação das variáveis latentes com desenvolvimento da lipodistrofia, modelos univariados do comportamento viral e estado imunológico, Pernambuco, 2007 a 2012.....	82
Tabela 6 –	Estimativas das ORs segundo associação da variável latente com desenvolvimento da lipodistrofia, modelo multivariado do estado imunológico, ajustados pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.....	82

Tabela 7 –	Estimativas das ORs segundo associação da variável latente com desenvolvimento da lipodistrofia, modelo multivariado do comportamento viral, ajustados pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.....	83
Tabela 8 –	Estimativas das ORs segundo associação das variáveis latentes com desenvolvimento da lipodistrofia, modelo multivariado do comportamento viral e estado imunológico, ajustados pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.....	84
Tabela 9 –	Estimativas das ORs segundo as variáveis compostas associadas com desenvolvimento da lipodistrofia: expressando o estado imunológico dos indivíduos em uma coorte de PVHA, Pernambuco, 2007 a 2012.....	87
Tabela 10 –	Análise das classes latentes: Evolução dos modelos dos regimes antirretrovirais segundo os critérios de informações (AIC, BIC e BIC ajustado). Informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.....	88
Tabela 11 –	Classificação das classes latentes segundo os esquemas antirretrovirais, probabilidades e entropia utilizando as informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.....	89
Tabela 12 –	Análise das classes latentes: Evolução dos modelos das drogas de antirretrovirais segundo os critérios de informações (AIC, BIC e BIC ajustado). Informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.....	90
Tabela 13 –	Classificação das classes latentes segundo as combinações das drogas antirretrovirais, probabilidades e entropia.	

Informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.....	90
Tabela 14 – Associação entre os regimes de tratamento antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA observadas nas reavaliações: ajustado ou não por fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.....	91
Tabela 15 – Associação entre o tratamento antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA: ajustado ou não por fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.....	92
Tabela 16 – Análise das classes latentes: associação entre os esquemas de antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA, Pernambuco, 2007 a 2012.....	94
Tabela 17 – Análise das classes latentes: associação entre os esquemas de antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA: ajustado pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.....	94
Tabela 18 – Análise das classes latentes: associação entre os esquemas de antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA: ajustado pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.....	95
Tabela 19 – Análise das classes latentes: associação entre as combinações das drogas antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA: ajustado ou não pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.....	95

Tabela 20 – Análise da associação entre as combinações das drogas antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA em uso de antirretrovirais: ajustado ou não pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.....	96
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	Abacavir
AIC	Critério de informação Akaike
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida (<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ARV	Antirretroviral
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BIC	Critério de informação Bayesiano
BLRT	Teste da razão de verossimilhança Bootstrap
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
d4T	Estavudina
ddl	Didanosina
DM	Diabetes mellitus
EFZ	Efavirenz
GJ	Glicemia de jejum
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade (<i>High Density Lipoprotein</i>)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de confiança
ID	Imunodeficiência
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Inibidor de Protease
ITRN	Inibidor de Transcriptase Reversa análogos de Nucleotídeos/ Nucleosídeos
ITRNN	Inibidor de Transcriptase Reversa não-análogo de Nucleotídeos/ Nucleosídeos
LD	Lipodistrofia
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (<i>Low Density Lipoprotein</i>)
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
LMR	Lo, Mendell, and Rubin (2001) teste de verossimilhança
MEE	Modelos de Equações Estruturais

OR	Odds ratio
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PE	Pernambuco
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
RI	Reconstituição Imunológica
TARV	Terapia Antirretroviral
TFN- α	Fator de Necrose Tumoral – α
TG	Triglicerídeos
VLRM	Vuong, Lo, Mendell, Rubin teste de verossimilhança

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	21
2 INTRODUÇÃO	24
3 REVISÃO DE LITERATURA	29
3.1 CARACTERIZAÇÃO DA LIPODISTROFIA.....	30
3.2 EQUAÇÕES ESTRUTURAIS / VARIÁVEIS LATENTES E OBSERVADAS	34
4 MODELO TEÓRICO	36
5 JUSTIFICATIVA.....	38
6 HIPÓTESE	41
7 OBJETIVOS.....	44
7.1 OBJETIVO GERAL.....	45
7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
8 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	46
8.1 LOCAL DO ESTUDO.....	47
8.2 DESENHO DO ESTUDO	47
8.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	47
8.3.1 <i>Recrutamento e seguimento da coorte AIDS-PE</i>	48
8.4 ASPECTOS ÉTICOS	48
8.5 CRITÉRIO DE INCLUSÃO	48
8.6 DEFINIÇÃO DE CASO.....	48
8.6.1 <i>Lipodistrofia auto relato</i>	48
8.6.2 <i>Grupo de referência</i>	49
8.7 AVALIAÇÃO DA LIPODISTROFIA.....	49
8.8 AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL.....	49
8.8.1 <i>Tratamento antirretroviral a cada visita</i>	50
8.9 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS, VIROLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS	50
8.10 DEFINIÇÕES DE TERMOS	51
8.10.1 <i>Doença oportunista</i>	51
8.10.2 <i>Diabetes / Hiperglicemia</i>	51
8.10.3 <i>Variáveis compostas</i>	52
8.11 PROCEDIMENTO DE COLETA DOS DADOS DA COORTE AIDS-PE	53
8.11.1 <i>Armazenamento e processamento dos dados</i>	53
8.12 MODELOS DE EQUAÇÕES ESTRUTURAIS (MEE).....	54
8.12.1 <i>Modelos de análise de caminhos</i>	54

8.12.2 Modelos de análise fatorial confirmatória (<i>Confirmatory Factor analysis models</i>).....	54
8.12.3. Modelos de regressão estrutural (<i>Structural regression models</i>)	54
8.12.4 Modelos mistura de crescimento (<i>Growth Mixture Models</i>).....	55
8.13 MEDIDAS DE ADEQUAÇÃO DO MODELO.....	56
8.13.1 Entropia.....	56
8.13.2 Avarage Latent Class Probabilities (ALCP) For Most Likely Latent Class Membership	57
8.13.3 Critério de informação Akaike (AIC).....	57
8.13.4 Critério de informação Bayesiano (BIC).....	57
8.13.5 Vuong, Lo, Mendell, Rubin teste de verossimilhança (VLMR)	58
8.13.6 Lo, Mendell, and Rubin (2001) teste de verossimilhança (LMR)	58
8.13.7 Teste da razão de verossimilhança Bootstrap (BLRT).....	58
8.13.8 Probabilidade Incondicional da variável latente.....	59
8.14 AVALIAÇÃO DO MODELO	60
8.15 ANÁLISES DOS DADOS.....	61
8.15.1 Criando as Classes Latentes.....	62
8.15.2 Modelagem das variáveis latentes: Estado Imunológico - CD4 e Comportamento Viral - carga viral.....	62
8.15.3 Modelagem das variáveis latentes: Combinação de esquemas antirretrovirais e combinação de drogas antirretrovirais	65
8.15.4 Avaliação das variáveis latentes: CD4, Carga Viral, Drogas e Esquemas Antirretrovirais no desenvolvimento da lipodistrofia.	66
8.15.5 Escolha do Melhor Modelo Estatístico.....	69
8.15.6 Avaliação da variável Observada: Esquemas Antirretrovirais no desenvolvimento da lipodistrofia.....	69
8.16 SOFTWARES UTILIZADOS	71
8.17 CONJUNTO DE VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	71
9 RESULTADOS.....	75
9.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO.....	76
9.2 EVOLUÇÃO DA PREVALÊNCIA DA LIPODISTROFIA NO PERÍODO DE 2007 A 2013.....	78
9.3 ANÁLISE DAS CLASSES LATENTES DO CD4 E CARGA VIRAL.....	79
9.4 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DAS CLASSES LATENTES DO ESTADO IMUNOLÓGICO - CD4 E DO COMPORTAMENTO VIRAL – CARGA VIRAL NO DESENVOLVIMENTO DA LIPODISTROFIA	81

9.5 AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS LATENTES DA RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA, IMUNODEFICIÊNCIA E INFLAMAÇÃO PADRÃO NO DESENVOLVIMENTO DA LIPODISTROFIA	87
9.6 AVALIAÇÃO DAS CLASSES LATENTES DOS ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS	88
9.7 AVALIAÇÃO DAS CLASSES LATENTES DAS DROGAS ANTIRRETROVIRAIS	89
9.8 AVALIAÇÃO DOS ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS NO DESENVOLVIMENTO DA LIPODISTROFIA	90
9.9 EVOLUÇÃO DA LIPODISTROFIA AO LONGO DO TEMPO EM INDIVÍDUOS NÃO TRATADOS E EM TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAIS	92
9.10 AVALIAÇÃO DAS CLASSES LATENTES DOS ESQUEMAS E DAS DROGAS ANTIRRETROVIRAIS E A ASSOCIAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DA LIPODISTROFIA	93
9.11 AVALIAÇÃO DA AMOSTRA QUANTO A ASSOCIAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DA LIPODISTROFIA	96
10 DISCUSSÃO	98
10.1 CD4 E CARGA VIRAL (IMUNOLÓGICA E VIROLÓGICA)	99
10.2 DROGAS E REGIMES ANTIRRETROVIRAIS	107
10.3 LIMITAÇÕES	114
11 CONCLUSÕES	116
12 RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
REFERÊNCIAS	121
APÊNDICES	129
APÊNDICE A – FICHA DE COLETA	130
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO	149
APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DE RETORNO	158
APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	159
APÊNDICE E – ANTIRRETROVIRAIS	160
APÊNDICE F – DOENÇAS OPORTUNISTAS	161
ANEXOS	162
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ	163
ANEXO B – DECLARAÇÃO DE REGISTRO	164
ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA	165

1 APRESENTAÇÃO

1 APRESENTAÇÃO

A minha inserção no grupo AIDS-PE ocorreu em 2007, com o convite do professor Ricardo Ximenes pouco tempo após a criação desse grupo. Vivenciei várias fases desse grande projeto, as discussões em relação aos questionários, fluxogramas, organização dos bancos de dados e das análises estatísticas.

O grupo AIDS-PE é responsável por três projetos principais apoiados pelo Ministério da Saúde: um sobre a coinfeção (tuberculose e AIDS), outro sobre as doenças cardiovasculares, e o terceiro sobre dislipidemia e síndrome metabólica, além de vários subprojetos nos quais foram estudados indivíduos com infecção HIV e aids.

Esse projeto está ligado a uma investigação da dislipidemia e síndrome metabólica. Nesse grupo de pesquisa está inserida uma equipe multidisciplinar com pesquisadores de diferentes instituições (Universidades e Hospitais) e estudantes de doutorado, mestrado e graduação. Em sua base de dados, há mais de 2.500 pacientes sendo acompanhados nos três projetos, sendo o cadastro único e o paciente podendo participar em apenas uma, duas ou nas três pesquisas.

As questões de pesquisa foram escolhidas de forma a subsidiar as estratégias a serem implementadas nos cuidados desses pacientes e são de interesse do Departamento de DST / AIDS do MS. Os resultados poderão ser utilizados para subsidiar diretrizes nacionais ou até mesmo políticas voltadas para essa área.

No desenrolar das pesquisas e observando os resultados que foram obtidos, sentiu-se a necessidade de um método para tentar explicar o envolvimento de diversos fatores no desenvolvimento da lipodistrofia. Alguns deles foram elucidados com a dissertação de Thais Gelenske utilizando uma abordagem estatística tradicional, mas, mesmo assim, ainda restavam muitas dúvidas sobre o que estaria envolvido no desenvolvimento da lipodistrofia.

Diante das dúvidas e da complexidade envolvida no desenvolvimento da lipodistrofia, a professora Laura Rodrigues sugere a exploração de modelos de equações estruturais, que é uma abordagem estatística que envolve não apenas uma técnica, mas sim uma família de técnicas estatísticas que têm como objetivo dar conta de problemas complexos.

Devido ao meu perfil profissional, fui estimulado a ingressar no doutorado apresentando um projeto com uma abordagem de modelos de equações estruturais com objetivo de tentar elucidar os mecanismos que estariam levando os indivíduos portadores do vírus da aids a desenvolver a lipodistrofia. Dessa forma, o ingresso no doutorado permitiu agregar a experiência adquirida trabalhando com o grupo AIDS-PE com a experiência de estatístico, trabalho que venho desenvolvendo há mais de 10 anos no Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – CPqAM.

Junto ao ingresso no doutorado de Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães surge um grande desafio que seria a capacitação do conhecimento para testar a hipótese da tese. Capacitação que só foi possível com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES e do programa Ciência Sem Fronteira em conjunto com a London School of Hygiene & Tropical Medicine – LSHTM, por meio de uma bolsa de estudo sanduíche para a transferência do conhecimento da técnica aplicada nas análises estatísticas da tese.

Esse período de capacitação resultou em dois artigos, fruto desta tese: um que foi submetido à publicação que tem uma abordagem de classe latente, avaliando as trajetórias do CD4 e carga viral no desenvolvimento da lipodistrofia e outro (em fase de construção) que traz uma abordagem semelhante e cujo objetivo é avaliar o papel das trajetórias dos esquemas de tratamento e das combinações de drogas antirretrovirais individuais no desenvolvimento da lipodistrofia.

2 INTRODUÇÃO

2 INTRODUÇÃO

A aids foi reportada em 5 junho de 1981 no *Morbidity and Mortality Weekly Report / Disease Control Morbidity – Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Em 1983, o vírus foi identificado no Instituto Pasteur na França e denominado como vírus associado à Linfadenopatia (LAV). Em abril de 1984, o Instituto Nacional do Câncer (INC) nos Estados Unidos isolou o vírus, chamando-o de HTLV-III. O tratamento terapêutico antirretroviral teve início em meados dos anos 80 e, após uma década de monoterapia com a zidovudina (AZT), foi introduzido o tratamento combinado com outros antirretrovirais denominado terapia antirretroviral (TARV). Porém, o desenvolvimento eficaz da terapia antirretroviral levou 15 anos para acontecer, quando em 1996 foi anunciado na Conferência Internacional de AIDS em Vancouver, tornando-a uma doença tratável (SMITH; WHITESIDE, 2010).

Para a seleção da terapia antirretroviral inicial do paciente, devem-se levar em consideração muitos fatores incluindo a resposta virológica e imunológica, tolerabilidade em curto prazo e toxicidade em longo prazo, e as consequências de resistência associadas à falha virológica (RIDDLER et al., 2003). Esses fatores poderão limitar a eficácia da TARV no controle do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (THE SMART STUDY GROUP, 2006).

Em meados da década de 1980, surgia a resposta brasileira no campo da assistência e do tratamento à epidemia do HIV com a criação da Coordenação Nacional de DST e AIDS. O marco legal do acesso universal ocorreu por meio da promulgação da Lei Federal 9313/96, garantindo o acesso à terapia antirretroviral e cuidados que prolongam a sobrevida, melhorando, assim, a qualidade de vida para cerca de 200.000 pessoas infectadas pelo HIV que necessitam do tratamento antirretroviral (HALLAL et al., 2010).

A epidemia da infecção pelo HIV/aids tem como classificação três tipos: **epidemia nascente** ou **de baixo nível**, nessa classificação a epidemia se apresenta com prevalência da infecção do HIV abaixo de 5% em todas as subpopulações; **epidemia concentrada** é quando pelo menos uma subpopulação apresenta prevalência de HIV superior a 5%; e **epidemia generalizada** é quando a epidemia deixa de ser restrita às subpopulações de risco, apresentando-se com prevalências superiores a 5% (BRITO et al., 2001). No Brasil, a epidemia é classificada como concentrada, apresentando baixa prevalência na população em geral (de 15 a 49

anos é de 0,6%) e prevalência mais elevadas nos grupos de risco. Nesses grupos, as prevalências são as seguintes: 5,9% entre pessoas que fazem uso de drogas ilícitas, 10,5% entre homens que fazem sexo com outros homens (HSH) e 4,9% entre profissionais do sexo (HALLAL et al., 2010). No entanto, a epidemia no Brasil tem a característica de espalhar-se rapidamente entre as subpopulações, sem ter se estabelecido da mesma forma na população em geral.

A TARV diminui a replicação do HIV, melhorando a sobrevida das pessoas infectadas (CARR; COOPER, 2000; PALELLA et al., 1998; RAY et al., 2010). A expectativa média de vida após o diagnóstico de HIV aumentou de 10,5 para 22,5 anos, no período de 1996 a 2005 em 25 estados dos EUA (HARRISON et al., 2010). A taxa de mortalidade de indivíduos infectados com HIV em países desenvolvidos da Europa e América do Norte, no período pós-advento dos regimes Inibidor de Protease (IPs) e Inibidor de Transcriptase Reversa não-análogo de Nucleotídeos/Nucleosídeos (ITRNNs), revela valores decrescentes ao longo do tempo (1996-2005). No período de 1996-1999 a taxa de mortalidade apresentava níveis de 16,3 por 1000 pessoas/ano, atingindo uma taxa de 10,0 por 1000 pessoas/ano no período de 2002-2005 (ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2008). No Brasil, para os casos diagnosticados na década de 1980, os pacientes tinham uma média de 5 meses de sobrevida (CHEQUER et al., 1992; MARINS et al., 2003). Já os pacientes que foram diagnosticados em 1995 tinham mediana de 18 meses de sobrevida. No entanto, os pacientes que foram diagnosticados a partir do ano de 1996, durante o advento dos regimes IPs e ITRNNs, passaram a ter uma sobrevida mediana de 58 meses (MARINS et al., 2003).

Além disso, vários estudos relataram diminuição da infecção pelo HIV nos parceiros sexuais dos pacientes que receberam TARV (BUNNELL et al., 2006; REYNOLDS et al., 2011). Esses resultados foram extrapolados sugerindo que a utilização de TARV precoce poderia reduzir a propagação do vírus (GRANICH et al., 2009). Em 2011, o estudo “HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052” demonstrou evidências de que o tratamento precoce reduz de fato a propagação do HIV (COHEN et al., 2011).

Apesar dos declínios na morbimortalidade pelo HIV e aids com o uso da TARV, a sua eficácia sofre limitações, sobretudo por problemas como efeitos adversos, adesão ao tratamento, resistência adquirida pelo HIV (SMART - Study,

2006). Existe ainda a possibilidade de surgirem durante o tratamento complicações metabólicas e cardiovasculares (CARR et al., 1999; FRIIS-MØLLER et al., 2003).

Entre essas complicações metabólicas está a lipodistrofia, descrita pela primeira vez em pessoas vivendo com HIV e AIDS por Carr et al. (1998). Antes da TARV, pouco se podia avaliar sobre o desenvolvimento da lipodistrofia, tendo em vista que a sobrevida dos pacientes era relativamente baixa e não apresentavam tempo suficiente para o desenvolvimento de uma alteração metabólica e/ou outras anormalidades (HARRISON et al., 2010). No entanto, com o advento da TARV, passou-se a observar, em paralelo à redução na mortalidade, o surgimento de alterações metabólicas em pacientes vivendo com HIV/aids (PALELLA et al., 1998; CARR et al., 1999).

A lipodistrofia associada ao HIV diz respeito às mudanças que ocorrem no corpo de indivíduos infectado pelo HIV e caracteriza um distúrbio na forma como o corpo produz, utiliza e armazena gordura. A síndrome pode ser classificada como “**perda de gordura**” que pode ocorrer nos membros inferiores, superiores, face e nádegas ou “**acúmulo de gordura**” quando ocorre nas mamas, coluna dorso-cervical (giba de búfalo) e abdômen, podendo o indivíduo apresentar individualmente cada distúrbio ou ambos ao mesmo tempo (CARR et al., 2000; SAINT-MARC et al., 2000; MARTINEZ et al., 2001).

Não existe, até o momento, um consenso para a definição dessa nova entidade e não está claro se as diversas manifestações observadas têm ou não a mesma etiologia. Diante da falta de consenso quanto ao mecanismo de produção da lipodistrofia, desenvolveu-se este estudo buscando entender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento dessa síndrome e subsidiar possíveis estratégias para sua prevenção. Para isso, uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) foi acompanhada, buscando identificar e classificar os diferentes padrões de resposta imunológica, virológica e dos tratamentos antirretrovirais para avaliar a associação dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento de lipodistrofia.

Os estudos desenvolvidos nessa área, até o momento, não consideraram as possíveis estruturas de correlações das variáveis e nem os possíveis mecanismos causais que elas representam. Diferentemente de estudos anteriores, utilizou-se uma abordagem de classes latentes, o que permite uma melhor apreensão do objeto de estudo. Entende-se por classes latentes no estudo a abordagem estatística que trabalha com fenômenos não observados (construtos), classificando-os em grupos

distintos e que, posteriormente, foram avaliados quanto ao desenvolvimento de lipodistrofia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CARACTERIZAÇÃO DA LIPODISTROFIA

Em 1995, com o surgimento da combinação de potentes tratamentos antirretrovirais, as pesquisas começaram a relatar sinais emergentes de lipodistrofia, indicando desde cedo estar relacionada ao tratamento com os inibidores da protease (TROLL, 2011).

Na maioria dos estudos sobre lipodistrofia, a definição de caso se dá de forma subjetiva por meio da presença de sintomas relatados por pacientes, sinais clínicos observados pelo médico ou por uma combinação dos dois (BARIL et al., 2005; GELENSKE et al., 2010). Isso pode estar levando à falta de consenso quanto ao critério de um diagnóstico padronizado da síndrome, pois diferentes métodos de pesquisa e populações envolvidas nos estudos têm apresentado dados conflitantes sobre o diagnóstico e tratamento de desordens metabólicas associadas com a infecção pelo HIV (WOHL et al., 2005).

O termo lipodistrofia é usado para descrever um grupo de desordens caracterizadas por alterações corporais e alterações metabólicas. As alterações corporais incluem **lipoatrofia**, que é a perda parcial ou completa do tecido adiposo da face, membros inferiores/superiores e nádegas, e **lipohipertrofia**, que é uma acumulação patológica de tecido adiposo em compartimentos distintos do corpo. **Lipoatrofia** e **lipohipertrofia** podem ou não coexistir. O acúmulo de gordura no dorso cervical também é conhecido como “giba de búfalo”, alteração comumente relatada em adultos com lipodistrofia associada ao HIV. Já as alterações metabólicas incluem a resistência à insulina e dislipidemia. A patogênese subjacente a esse aspecto de uma síndrome caracterizada pela perda de gordura subcutânea de outros locais do corpo é mal compreendida (MALLON et al., 2005; SINGHANIA; KOTLER, 2011). Embora o acúmulo de gordura no dorso cervical também possa ser encontrado em indivíduos não infectados, nesses indivíduos ele se apresenta com um menor volume e ocorre menos frequentemente do que o observado nos adultos infectados com HIV (LO et al., 1998; PALELLA et al., 2004), sugerindo que outros fatores, além da dieta e idade, assim como o HIV ou a TARV, desempenham um papel no desenvolvimento da síndrome.

Segundo Singhanian e Kotler (2011), as pesquisas realizadas nesse campo, até o presente momento, ainda deixam uma grande dúvida quanto à composição corporal (lipodistrofia) e às alterações metabólicas (BELLOSO et al., 2003). A lipodistrofia representa uma variedade de anomalias coexistentes ou seria uma única síndrome, ou, ainda, algumas das alterações estariam relacionadas com o desenvolvimento da síndrome metabólica.

Apesar de a lipodistrofia associada ao HIV vir sendo descrita na literatura por mais de uma década, ainda há considerável incerteza sobre os mecanismos envolvidos na sua patogênese. Também não existe ainda um consenso em relação à sua definição (BELLOSO et al., 2003; DOMINGO et al., 2012). Vários fatores de risco têm sido implicados: a TARV; disfunção do sistema imunológico decorrente de uma elevação sustentada de citocinas pró-inflamatórias; ativação e depleção do sistema imune; ter mais de 40 anos; tempo decorrido desde a infecção pelo HIV e a duração da TARV. Existe uma controvérsia a respeito da influência do sexo, das características antropométricas e bioquímicas (BARIL et al., 2005; BLANCO; CARR, 2001; CHEN et al., 2002; CARR et al., 2003; GUARALDI et al., 2008; GELENSKE et al., 2010).

Desde 1985, mais de 26 drogas anti-HIV foram aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em tratamento. No entanto, a primeira droga aprovada foi aciclovir, em 1982, desenvolvida para combater herpes. Já a existência de poucos relatos dos casos de AIDS levou a indústria farmacêutica a demonstrar pouco interesse em desenvolver um antirretroviral. Em fevereiro de 1985, a ziduvodina (AZT) foi testada no combate da AIDS, sendo o primeiro inibidor de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos/nucleotídeos (ITRN) aprovado, em 1987, para o tratamento antirretroviral. No entanto, tal droga foi desenvolvida em 1964 e utilizada, sem sucesso, no combate do câncer (YARCHOAN; MITSUYA, 2013).

Em meados da década de 1990, foram lançados no mundo farmacêutico dos tratamentos para o HIV/AIDS novas classes de antirretrovirais – Inibidores de Protease (IP)s, em 1995, e os Inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos/nucleotídeos (ITRNN)s, em 1996 – começando, então, uma nova era no combate à AIDS, obtendo um tratamento potente quando se tem a combinação de dois ITRN mais um IP ou um ITRNN (TSENG et al., 2014). Atualmente, são mais de 26 drogas antirretrovirais distribuídas em sete classes (Apêndice E). Três classes de

transcriptase reversa (ITRNs, ITRNNs e ITRtNs), inibidores de protease (IPs), inibidores de fusão (IFs), inibidores de integrase (INIs) e inibidores de co-receptores (CRIs), sendo as três principais classes de drogas antirretrovirais os ITRNs, ITRNNs e IPs.

Inicialmente, a lipodistrofia foi associada à toxicidade do tratamento com IPs (CARR et al., 1998). Aliado a esse tratamento, também foi observada a associação com hiperglicemia e hiperlipidemia (TSIODRAS et al., 2000). A classe ITRN, e em particular o regime de tratamento utilizando a stavudina (d4t) (CARR et al., 1999), também levantou suspeitas de associação com o aparecimento da lipoatrofia. Logo foi sugerido que a síndrome estaria associada a ambos, ao tratamento com IP e ao ITRN, apresentando específicos sintomas clínicos e metabólicos (CARR et al., 2000).

Nos primeiros tratamentos alguns indivíduos chegavam a tomar até 22 comprimidos durante o dia e a partir de 2006 os pacientes passaram a ter acesso ao tratamento diário de um único comprimido contendo tenofovir/FTC/efavirenz (TSENG et al., 2015).

Acredita-se que algumas toxicidades clínicas relacionadas ao uso do ITRN podem inibir a replicação do DNA mitocondrial (WHITE, 2001), fazendo com que sua função mitocondrial seja reduzida ou replicada, como demonstrado por Brinkman et. al. (BRINKMAN et al., 1998, 1999; BRINKMAN; HOFSTEDE, 1999). Corroborando esses resultados, estudos clínicos e *in vitro* sugeriram que os ITRNs estão associados à disfunção mitocondrial em vários tecidos, embora tenham limitações de evidências em muitos casos.

Miller et al. (2000) sugerem que a lipodistrofia era quase exclusiva de pacientes que receberam TARV, apoiando-se na teoria de que a lipodistrofia é, em grande parte, causada por ela e também, sendo pouco provável, que a síndrome ocorra devido ao efeito direto do HIV. Embora não tenha sido realizada uma avaliação da lipodistrofia em doentes não tratados, mesmo na presença de elevada carga de RNA do HIV no plasma, isso pode ocorrer em pacientes que recebem TARV após a infecção primária do HIV (MILLER et al., 2000).

Para French (2007), pacientes com infecção pelo HIV que eram muito imunodeficientes antes de atingir a resposta virológica à TARV podem ter vários distúrbios da reconstituição imunológica, como uma maior susceptibilidade a doenças oportunistas. O autor refere que a síndrome da reconstituição imune ocorre

nos doentes, variando de 10% até 50%, como consequência da restauração da resposta imune. Essas alterações se apresentam como uma inflamação do tecido ou doença proliferativa celular associada ao HIV. A síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) ocorre após o início da TARV com inapropriada e desbalanceada restauração do sistema imunológico, resultando em reações inflamatórias patológicas com morbidade significativa. A SIRI é mais comumente associada com infecções passadas, incluindo a tuberculose, *Cryptococcus neoformans* e *Mycobacterium avium-complexo* (BONHAM et al., 2008).

Os distúrbios mais comuns relacionados à reconstituição imunológica são: Doença da restauração imune (IDR), infecções oportunistas em pacientes com aumento da contagem de células CD4, persistentes deficiências do CD4, aquisição ou agravamento de doenças inflamatórias não autoimune ou autoimune (FRENCH, 2007).

A lipodistrofia está relacionada à introdução da TARV e, possivelmente, esses efeitos são de origem dupla, estando relacionados tanto à infecção pelo HIV em si como também à TARV (BARIL et al., 2005), pois a lipodistrofia tem sido descrita em pacientes sem tratamento antirretroviral prévio (MILLER et al., 2003). Baril et al. (2005) sugerem que outros mecanismos, tais como aqueles que envolvem citocinas pró-inflamatórias ou a função direta do vírus em adipócitos, podem também estar envolvidos na patogênese da lipodistrofia.

Vários elementos contribuem para a lipodistrofia, dando suporte a uma etiologia multifatorial. Diferentes classes de drogas antirretrovirais estão implicadas tanto independentemente como sinergicamente no presente processo (BARIL et al., 2005). Além disso, uma série de outros potenciais mecanismos bioquímicos provavelmente desempenham um papel na síndrome da lipodistrofia, tais como esteróis, a interação do estresse oxidativo, inflamações mediadas pelo fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e várias outras maneiras que podem expressar a genética do hospedeiro e o efeito do HIV no estado inflamatório. Além dos efeitos resultantes do status inflamatório, também ocorrem os efeitos adversos farmacológicos (TROLL, 2011).

Diante da falta de consenso existente nesse campo de pesquisa, o mecanismo de surgimento da lipodistrofia deve ser reavaliado. Os componentes dessa síndrome podem ocorrer de forma independente e dados recentes sugerem que a lipoatrofia periférica e lipohipertrofia central estão associadas a diferentes mecanismos, tais

como infecção pelo HIV e fatores de risco relacionados aos tratamentos antiretrovirais. No entanto, podem ter diferentes vias patogênicas (LICHTENSTEIN, 2005).

3.2 EQUAÇÕES ESTRUTURAIS / VARIÁVEIS LATENTES E OBSERVADAS

O presente estudo envolve estrutura de correlações das variáveis e mecanismos complexos. Diante de tais complexidades, diferentes métodos têm sido propostos para esse objeto de estudo. Os Modelos de Equações Estruturais (MEE) oferecem uma abordagem com maior amplitude para estudar os mecanismos que levariam ao desenvolvimento da lipodistrofia. Pode-se destacar que os MEE trabalham com variáveis latentes, quantificação de variáveis, teste de modelo teórico e também fornecendo mecanismos que postulam relações explicativas particulares e entre construtos, podendo testar modelo teórico. Portanto, o MEE é uma ferramenta adequada para uma maior compreensão dos mecanismos subjacentes à lipodistrofia.

A análise de regressão tradicional, efetivamente, ignora potencialmente os erros de mensurações nas variáveis. Como consequência, os resultados podem estar incorretos e, possivelmente, implicarem em conclusões equivocadas.

O termo Modelo de Equações Estruturais não apenas se refere a uma técnica estatística, trata-se de uma abordagem mais ampla que é uma família de procedimentos estatísticos. Também encontraremos outros termos para descrever o MEE, tais como: análise de estrutura de variância, modelo de estruturação de covariância ou análise de estrutura de covariância. Todos são encontrados na literatura para a classificação dessa técnica (KLINE, 2011).

Atualmente, pode-se ver a utilização do MEE em diversas áreas de pesquisas, tanto no campo das ciências sociais, comportamentais e educacionais como entre biólogos, economistas, marketing e nas pesquisas na área de saúde. No entanto, o que leva os pesquisadores a fazerem uso dessa ferramenta é que ela fornece um método abrangente para a quantificação das variáveis envolvidas no modelo, além de testar o modelo teórico. A análise de equações estruturais também leva em conta que o erro de medição é onipresente na maioria das mensurações e, normalmente, contém variáveis latentes (RAYKOV; MARCOULIDES, 2006).

No MEE as variáveis são classificadas em duas classes, observadas e latentes, também conhecidas com variáveis independentes e dependentes. A classe **observada** representa os dados armazenados no banco de dados, ou seja, são aquelas variáveis que foram coletadas e pontuadas de acordo com o instrumento de coleta e estão gravadas em um arquivo de dados, podendo ser categórica, ordinal ou contínua. Ao contrário da variável latente, as variáveis observadas estão sujeitas ao erro.

O conceito de classe latente se dá no início do século XX com Charles Spearman trabalhando com análises fatoriais (SPEARMAN, 1904). No entanto, a classe latente geralmente corresponde a construções hipotéticas ou fatores, que são variáveis explicativas e não são observadas ou mensuradas diretamente. Ou seja, elas são mensuradas por meio de duas ou mais variáveis observadas, como, por exemplo, a construção da variável inteligência. Dificilmente iremos definir a inteligência com uma única medida. Em vez disso, os pesquisadores usam diferentes tipos de variáveis observadas, tais como tarefas de raciocínio verbal ou capacidade de memória, para avaliar as várias facetas da inteligência e, dessa forma, a variável latente poderá representar uma grande variedade de fenômenos (COLLINS; LANZA, 2010; KLINE, 2011).

As variáveis também são classificadas com endógenas e exógenas. As variáveis endógenas são aquelas que serão explicadas pelas outras, também chamadas de variável dependente, enquanto as exógenas não sofrem influência das outras variáveis, podendo ser chamada de variável independente ou explicativa. Em equações estruturais a variável pode contribuir como exógena e endógena no mesmo modelo, ou seja, em uma parte do modelo será definida como exógena e na segunda parte do mesmo modelo será definida como endógena (AMORIM et al.; 2010; RAYKOV; MARCOULIDES, 2006;).

4 MODELO TEÓRICO

4 MODELO TEÓRICO

Devido aos baixos índices de prevalência da lipodistrofia observada nos indivíduos vivendo com HIV/AIDS e da sobrevivência deles na década de 1980 até meados de 1990, pouco se sabia sobre os efeitos da síndrome da lipodistrofia. Com o surgimento de uma terapia antirretroviral eficaz e potente, a partir de 1995, foi observado um aumento na expectativa de vida dos indivíduos vivendo com HIV/AIDS (PALELLA et al., 1998). Ao mesmo tempo, as pesquisas mostravam que a TARV estava relacionada com o desenvolvimento de lipodistrofia nesses indivíduos (CARR et al., 1998, 1999; MILLER et al., 2000; WHITE, 2001).

No entanto, nota-se que o desenvolvimento da lipodistrofia também ocorre em pacientes sem tratamento antirretroviral prévio (MILLER et al., 2003), seja por meio de mecanismos que envolvem citocinas pró-inflamatórias ou pela função direta do HIV em adipócitos que podem estar envolvidos no desenvolvimento da lipodistrofia (BARIL et al., 2005).

Já os indivíduos com infecção pelo HIV que eram muito imunodeficientes antes de atingir a resposta virológica à TARV podem ter vários distúrbios da reconstituição imunológica, com maior susceptibilidade a doenças oportunistas (FRENCH, 2007). Acredita-se que algumas toxicidades clínicas relacionadas ao uso do esquema de tratamento antirretroviral ITRN podem inibir a replicação do DNA mitocondrial, contribuindo para o desenvolvimento da lipodistrofia (WHITE, 2001).

Os estudos sugerem que a lipodistrofia pode estar ocorrendo devido aos mecanismos da própria inflamação ocasionada pelo HIV ou pelo tratamento antirretroviral. Porém, quando o desenvolvimento da lipodistrofia ocorre por causa do tratamento antirretroviral são observadas duas vias de atuação: pelo efeito da toxicidade ou pela reconstituição imunológica.

5 JUSTIFICATIVA

5 JUSTIFICATIVA

Embora os pacientes com HIV/AIDS tenham apresentado uma melhora significativa na sobrevida devido à melhora do controle da infecção pela TARV altamente ativa, um aumento na frequência de morte por doença cardiovascular de origem aterosclerótica tem sido evidenciada nesse grupo. Indivíduos HIV positivos com lipodistrofia têm maior chance de desenvolver síndrome metabólica e escore de risco cardiovascular elevado do que aqueles que são HIV positivos sem lipodistrofia (HARRISON et al., 2010). Outro ponto a ser considerado é que a lipodistrofia é um fenótipo característico que pode levar à estigmatização. As mudanças físicas causadas pela lipodistrofia são indicativas da presença de infecção pelo HIV, aumentando o preconceito e interferindo na adesão ao tratamento (AMMASSARI et al., 2001; CARR et al., 2003).

Apesar de a lipodistrofia associada ao HIV vir sendo relatada por mais de uma década, ainda há considerável incerteza sobre os mecanismos envolvidos na sua patogênese. A TARV tem sido o fator mais comumente associado à redistribuição da gordura corporal nesse grupo. No entanto, os estudos não chegaram a um consenso quanto a alguma droga em particular ou grupo de drogas que impliquem em um maior risco de desenvolver lipodistrofia.

Para evitar a lipodistrofia, é necessário, primeiramente, entender as inter-relações complexas entre a infecção pelo HIV, TARV e um conjunto de mecanismos biológicos. O que pode ser melhor compreendido utilizando-se uma abordagem com modelagem de equações estruturais que vai permitir a explicação de fenômenos complexos. No entanto, a combinação de diferentes abordagens analíticas – modelagem das histórias individuais de contagem de células CD4⁺ e carga viral utilizando modelos de efeitos mistos para estimar parâmetros específicos individuais que captem essas histórias e modelos de regressão logística para avaliar as suas associações com a chance de lipodistrofia –, pode superar algumas das limitações de estudos anteriores e pode se tornar uma ferramenta importante para obter uma maior compreensão dos mecanismos subjacentes à lipodistrofia.

A abordagem das equações estruturais mostra uma maneira para representar um conjunto de dados complexo em um formato parcimonioso e de fácil compreensão e, ao mesmo tempo, agrega ao conjunto de dados o devido valor e importância científica. Também não seria apenas saber o que está acontecendo com

as classes latentes, há um interesse de saber como os indivíduos estão transitando ao longo do tempo entre as classes latentes que representam o estado imunológico e o comportamento viral nos indivíduos com HIV.

Este estudo poderá levar à identificação de grupos de indivíduos que devem ser monitorados diferencialmente ou para quem intervenções específicas devem ser dirigidas. Além disso, também vai gerar informações que possam contribuir para a compreensão das inter-relações complexas de fatores implicados no desenvolvimento da lipodistrofia.

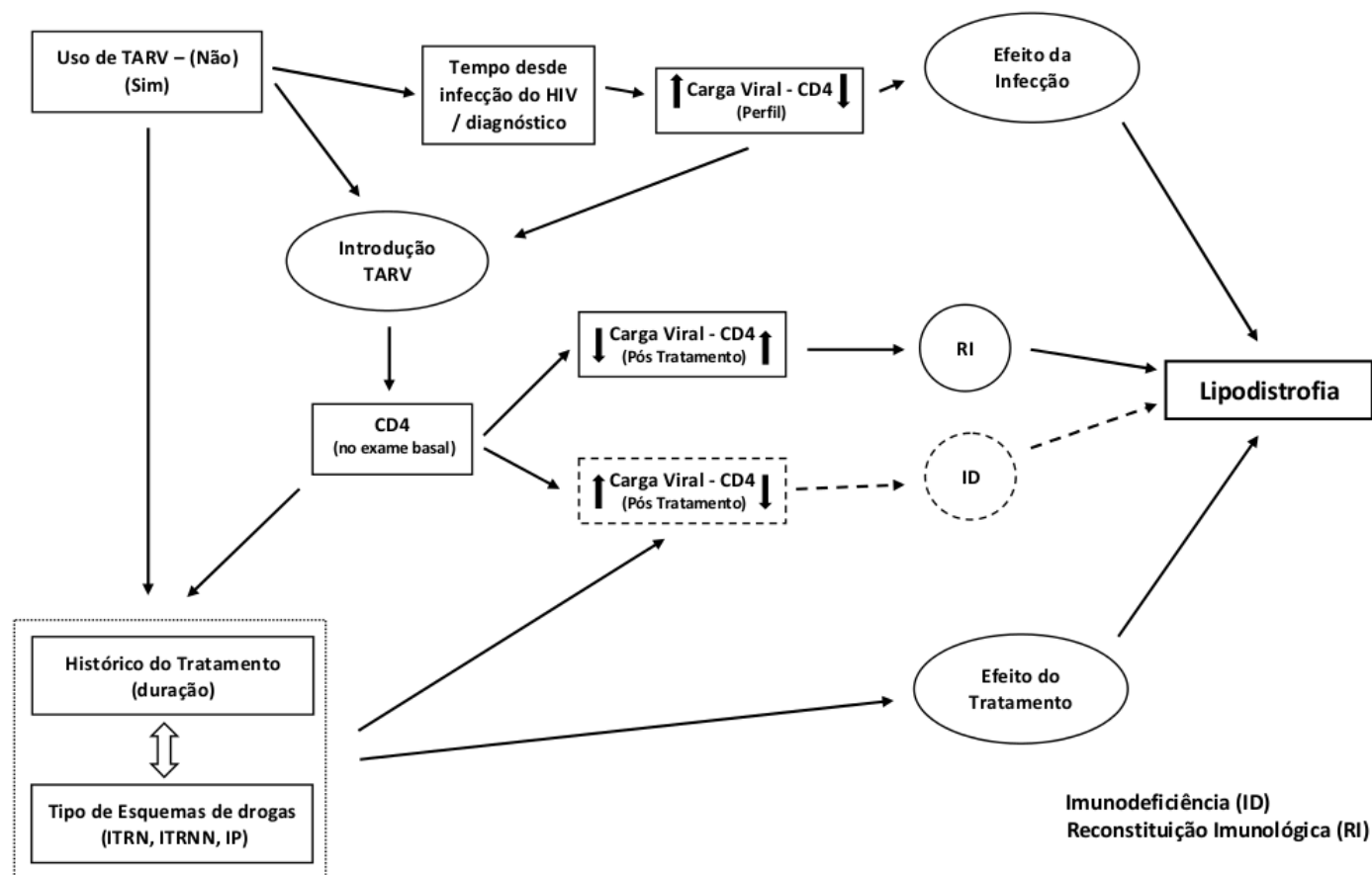
6 HIPÓTESE

6 HIPÓTESE

A lipodistrofia se desenvolve por três diferentes mecanismos:

- a) Via efeito direto – devido à longa duração da infecção, carga viral alta sustentada e baixa contagem de CD4⁺;
- b) Via toxicidade mitocondrial – devido ao uso da TARV;
- c) Via reconstituição da resposta imunológica.

Figura 1 - Modelo Teórico: Hipótese dos mecanismos que levam ao desenvolvimento da lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV / AIDS



Fonte: autor

7 OBJETIVOS

7 OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GERAL

Identificar por meio de uma abordagem de modelos de equações estruturais os principais mecanismos para o desenvolvimento de lipodistrofia em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar a população do estudo.
- b) Avaliar a evolução do desenvolvimento da lipodistrofia em coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS.
- c) Identificar os diferentes padrões de comportamento da contagem dos linfócitos T **CD4⁺** e da quantificação da **carga viral** e avaliar os seus efeitos no desenvolvimento da lipodistrofia.
- d) Identificar a **reconstituição imune e imunodeficiência** e avaliar os seus efeitos no desenvolvimento da lipodistrofia.
- e) Identificar os diferentes padrões de comportamento dos **tratamentos antirretrovirais** e avaliar os seus efeitos no desenvolvimento da lipodistrofia.

8 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

8 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

8.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em dois Serviços de Atendimento Especializado (SAEs) para HIV/AIDS, o Hospital Universitário Oswaldo Cruz e o Hospital Correia Picanço, os quais, à época da coleta de dados, eram responsáveis por 70% da demanda de pessoas vivendo com HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, durante o período de abril 2007 a julho de 2012.

8.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de coorte prospectivo.

8.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo iniciou a partir de uma coorte prospectiva (coorte AIDS-PE) de 2.400 PVHA, com idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos. Durante as análises, foram excluídos 1.488 pacientes que relataram ter lipodistrofia na avaliação basal (figura 5), apresentaram doenças relacionadas à AIDS até três meses antes da entrada na coorte, aqueles que estavam em uso corticosteróide e/ou anabolizantes durante os últimos seis meses, os que relataram história de síndrome de *Cushing*, história familiar de lipodistrofia, doença hepática crônica em estado avançado, linfoma ativo/câncer ou gravidez.

A casuística final da coorte deste estudo é um subconjunto com 912 indivíduos da coorte original, cujo período do seguimento teve início com a data de entrada na coorte até o diagnóstico de lipodistrofia em qualquer uma das três reavaliações médicas. Os indivíduos que compareceram à 3ª reavaliação e não tiveram o diagnóstico de lipodistrofia foram declarados livres dessa síndrome.

8.3.1 Recrutamento e seguimento da coorte AIDS-PE

Os indivíduos do estudo foram recrutados de 2007 a 2010 e a coorte foi acompanhada durante o período de abril de 2007 a julho de 2012, final do estudo. Os indivíduos foram avaliados em até quatro momentos, sendo uma avaliação basal e três reavaliações de retorno durante o período de seguimento com periodicidade de aproximadamente a cada seis meses.

O presente estudo apresenta duas fases distintas de análise estatística, que são a criação de variáveis latentes (trajetórias) e, posteriormente, a avaliação de tais variáveis no desenvolvimento da lipodistrofia ao longo do tempo. Para a construção das variáveis latentes, todos os 912 indivíduos foram considerados para análise.

8.4 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (protocolo nº. 127/2006). Todos os indivíduos que concordaram em participar assinaram um termo de consentimento.

8.5 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os indivíduos que responderam a questão geral sobre a presença de alterações no corpo (GELENSKE et al., 2010).

8.6 DEFINIÇÃO DE CASO

8.6.1 Lipodistrofia auto relato

Para o diagnóstico de lipodistrofia foi utilizado um questionário específico e adaptado. Os indivíduos responderam 10 questões (Apêndice B, questões “77, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99 e 102”) sobre as mudanças do corpo, incluindo uma questão geral (Apêndice B, questão 77) e outras relacionadas às mudanças em locais específicos do corpo (perda de gordura na face, braços, pernas e nádegas e acúmulo de gordura nos seios, região dorso-cervical, abdômen). Dessa forma, foram

classificados com lipodistrofia os que responderam “sim” à questão geral e “sim” a, pelo menos, uma questão além da geral.

8.6.2 Grupo de referência

Os indivíduos que responderam negativamente a todas as questões relativas às redistribuições da gordura corporal ou responderam não à questão geral foram considerados sem lipodistrofia e utilizados como o grupo de referência (GELENSKE et al., 2010).

8.7 AVALIAÇÃO DA LIPODISTROFIA

Para avaliar a lipodistrofia em qualquer momento, os indivíduos incluídos no estudo foram observados a cada visita até o final do acompanhamento ou desenvolvimento da lipodistrofia. Aqueles que compareceram ao último retorno de reavaliação do estudo sem desenvolvê-la foram classificados como “sem lipodistrofia”. Todos os pacientes que, em algum momento, desenvolveram a lipodistrofia foram classificados “com lipodistrofia”.

Além da avaliação do desenvolvimento da lipodistrofia ao longo do acompanhamento da coorte, também foi analisado o desenvolvimento da lipodistrofia em cada uma das três reavaliações. Nessa abordagem, apenas as informações dos indivíduos que compareceram àquela reavaliação foram consideradas. Assim, estaria refletindo um retrato em cada visita, na primeira, segunda e na terceira reavaliações.

8.8 AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

Na avaliação da variável “faz uso de tratamento antirretroviral”, foi observada no prontuário a existência de relato de uso de antirretroviral correspondente à visita em curso dos indivíduos.

8.8.1 Tratamento antirretroviral a cada visita

Para avaliar o tratamento nas variáveis latentes, foram observados os indivíduos que começaram o tratamento antirretroviral na visita anterior e passaram a contribuir com essas informações para a visita em curso, e os que começaram o tratamento antirretroviral na visita em curso contribuíram para a visita posterior. Os indivíduos foram classificados de acordo com os esquemas em uso.

Dessa forma, foram classificados como esquema único os que faziam uso de apenas um esquema durante todo o acompanhamento da coorte, os indivíduos que faziam uso de dois esquemas de tratamento tiveram as suas classificações conforme a combinação dos esquemas em uso, e aqueles que apresentaram três ou mais esquemas foram classificados como múltiplos esquemas, podendo o paciente estar usando uma ou mais drogas antirretrovirais por esquema de tratamento e do mesmo esquema.

Além disso, pelo caráter prospectivo da coorte, foi possível identificar e classificar mudanças no tratamento antirretroviral durante o período de acompanhamento dos indivíduos tanto para as drogas individualmente como também as mudanças ocorridas nos esquemas antirretrovirais.

8.9 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS, VIROLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS

As variáveis metabólicas foram avaliadas ao longo da coorte, porém, no estudo, só foram considerados os valores da avaliação basal. As variáveis bioquímicas foram avaliadas pelo método padrão, entre elas estão o colesterol (total, HDL e LDL), triglicerídeos, glicose em jejum, hemoglobina. Também foram avaliadas as variáveis referentes à hipertensão e ao índice de massa corporal – IMC e à diabetes/hiperglicemia.

O AMPLICOR HIV monitor test foi utilizado para quantificar a carga viral em indivíduos portadores do HIV, medida que foi expressa em número de cópias do genoma viral/ml de plasma, usando metodologia baseada na técnica de PCR. O amplicor tem dois modos de operação, o padrão e ultrasensível, que podem quantificar entre 50 - 75.000 cópias / mL e 400 - 750.000 cópias / mL, respectivamente. A contagem dos linfócitos T CD4⁺ foi realizada utilizando citometria

de fluxo, medida que foi expressa em número de células/ μL e os anticorpos anti-CD4 foram marcados com corante fluorescente.

Com base em dados observados da contagem dos linfócitos T CD4⁺ e carga viral, foram criadas as variáveis latentes (classificação de trajetórias). A contagem dos linfócitos T CD4⁺ foi utilizada como variável binária, com um ponto de corte em 200 células/ μL , enquanto a carga viral teve os valores convertidos em logaritmo. Além disso, foi utilizado todo o conjunto de dados (912) para a construção das variáveis latentes. Os pacientes foram entrevistados e as informações coletadas a cada visita realizada foram consideradas individualmente e por visita.

Os exames de contagem dos linfócitos T CD4⁺ e carga viral não coletados nos dias das entrevistas foram substituídos pelas informações de exames encontrados nos prontuários médicos, coletados no período de até seis meses antes ou depois das datas das entrevistas.

8.10 DEFINIÇÕES DE TERMOS

8.10.1 Doença oportunista

Consideraram-se como evento de doença ou infecção oportunista (DO) os indivíduos que tiveram algum episódio da doença (Apêndice F) durante o acompanhamento ao longo de toda coorte, os demais foram negativos.

8.10.2 Diabetes / Hiperglicemia

Foram classificados com diabetes / hiperglicêmicos todos os indivíduos que apresentaram glicemia em jejum acima de 100 mg/dl e/ou estavam fazendo uso de medicação para diabetes e/ou foram informados que têm diabetes por um profissional de saúde, considerando os dados no início da coorte (exame basal).

8.10.3 Variáveis compostas

As variáveis compostas foram utilizadas para avaliar a associação de duas variáveis proximais (variáveis latentes) com o desenvolvimento da lipodistrofia usando uma abordagem de regressão logística e identificando, no estudo, os indivíduos com reconstituição imunológica (RI) e com a imunodeficiência (ID) com base nas combinações das classificações das trajetórias do CD4 e carga viral conforme descrição abaixo.

8.10.3.1 Reconstituição imunológica

A presença de reconstituição imunológica foi considerada quando os indivíduos apresentaram aumento do número de linfócitos T CD4⁺ e a supressão na carga viral em relação à avaliação basal ao longo do acompanhamento da coorte (SHELBURNE et al., 2005; FRENCH, 2009). Operacionalmente, na construção da variável latente “reconstituição imunológica”, foram considerados os indivíduos classificados nas classes latentes que apresentaram a média do logaritmo da carga viral alta (superior a 10) no exame basal e ao final do acompanhamento da coorte inferior a 4,6, combinado com altas probabilidade (superior a 0,96) de apresentarem uma contagem dos linfócitos T CD4⁺ > 200 em todo acompanhamento da coorte.

8.10.3.2 Imunodeficiência

A presença da imunodeficiência foi considerada quando os indivíduos apresentaram uma carga viral “alta” sustentada combinada com uma baixa contagem dos linfócitos T CD4⁺ (FRENCH et al., 2000; FRENCH, 2009). Operacionalmente, na construção da variável latente “imunodeficiência”, foram considerados os indivíduos classificados nas classes latentes que apresentaram as médias do logaritmo da carga viral em todo o acompanhamento da coorte superior a 6, combinado com baixas probabilidade de apresentarem uma contagem dos linfócitos T CD4⁺ > 200 em todo acompanhamento da coorte.

8.10.3.3 Inflamação Padrão

Na avaliação de uma inflamação padrão foi considerada a presença da inflamação que ocorre na imunodeficiência e/ou na reconstituição imunológica “carga viral temporária & déficit imunológico temporário” (FRENCH et al., 2000; FRENCH, 2009; SHELBURNE et al., 2005). Dessa forma, foram consideradas as combinações dos indivíduos classificados na “reconstituição imunológica” + “imunodeficiência”.

8.11 PROCEDIMENTO DE COLETA DOS DADOS DA COORTE AIDS-PE

Os indivíduos atendidos nos Serviços de Atendimento Especializado (SAEs) para HIV/AIDS foram incluídos no estudo após convite e esclarecimento da pesquisa por um profissional de saúde previamente capacitado e a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) devidamente assinado. Todos os indivíduos foram entrevistados utilizando um questionário específico da pesquisa e, para as visitas de retorno, foi utilizado um questionário reduzido. As informações foram coletadas diretamente dos questionários e complementadas com os dados referentes aos prontuários médicos. Os exames laboratoriais foram realizados e coletados em até quatro momentos distintos durante o acompanhamento da coorte, ou seja, entrevista e três reavaliações médicas.

8.11.1 Armazenamento e processamento dos dados

O armazenamento contínuo do banco de dados foi realizado por meio da internet (web), dispensando, dessa forma, a necessidade de instalação de qualquer tipo de software e, com isso, facilitando a entrada dos dados, que ocorre independentemente do local onde se encontra o pesquisador ou o digitador. Para isso, foram desenvolvidas entradas específicas para a digitação do questionário e ficha de coleta. Para o desenvolvimento dessa aplicação, utilizou-se como plataforma (Sistema Operacional) o Windows, e como software desenvolvedor o Genexus. Os dados foram digitados utilizando dupla entrada, técnica utilizada para verificar a existência de erros e comparar a digitação entre dois digitadores ou mais.

Para revisão das digitações, utilizou-se a técnica de validação e análise de consistência com as correções necessárias.

8.12 MODELOS DE EQUAÇÕES ESTRUTURAIS (MEE)

8.12.1 Modelos de análise de caminhos

São geralmente concebidos apenas em termos de variáveis observadas. Por essa razão, alguns pesquisadores não os consideram como um modelo típico de MEE. Acredita-se que os modelos de análise de caminho são dignos de discussão no âmbito do MEE geral porque, apesar de utilizar apenas as variáveis observadas, eles são uma parte importante do desenvolvimento histórico do MEE e, em particular, por usar a mesma ideia subjacente de ajustar o modelo e testar com outros MEE (RAYKOV; MARCOULIDES, 2006).

8.12.2 Modelos de análise fatorial confirmatória (Confirmatory Factor analysis models)

São frequentemente empregados para analisar os padrões de inter-relações entre os vários construtos latentes. Cada construção incluída no modelo é normalmente medida por um conjunto de indicadores observados. Portanto, num modelo de análise fatorial confirmatória, quaisquer relações específicas direcionais são assumidas entre os construtos, só que eles são potencialmente correlacionados um com o outro (RAYKOV; MARCOULIDES, 2006).

8.12.3. Modelos de regressão estrutural (Structural regression models)

Lembram o modelo de análise fatorial confirmatória, exceto que eles também postulam relações explicativas particulares entre construtos (regressões latentes) e, com isso, trabalham além do nível das variáveis latentes, sendo apenas interligados entre si. Os modelos podem ser usados para testar ou refutar as teorias sobre as relações explicativas entre as várias variáveis latentes sob investigação (RAYKOV; MARCOULIDES, 2006).

8.12.4 Modelos mistura de crescimento (*Growth Mixture Models*)

Encontram-se na literatura diversos nomes para o modelo de mistura de crescimento, entre eles se destacam: modelo de curvas de crescimento latente, modelo de curvas latentes, modelo de classes latentes ou modelo de trajetórias latentes (BOLLEN; CURRAN, 2005; COLLINS; LANZA, 2010; DUCAN et al., 2011). Eles representam um meio de estudar as mudanças ocorridas ao longo do tempo. Os modelos se concentram principalmente sobre os padrões de crescimento, de declínio ou ambos, em dados longitudinais (por exemplo, sobre aspectos da mudança temporal como o estado inicial e as taxas de crescimento ou declínio), e permite aos investigadores examinar o desenvolvimento temporal, semelhanças e diferenças inter-individuais em seus padrões. Os modelos podem também ser usados para avaliar as relações entre os padrões de mudança ou outras características pessoais, permitindo ao pesquisador quantificar e estudar os diferentes processos não observados que ocorrem em torno dos indivíduos que pertencem a diferentes grupos (RAYKOV; MARCOULIDES, 2006; DUCAN et al., 2011).

O interesse em encontrar padrões distintos em conjunto de dados heterogêneos vem sendo observado em diversas áreas de estudos e, para isso, o modelo de equações estruturais dispõe dos Modelos de Mistura (*Mixture Modeling*) que trabalham com dados longitudinais. Trata-se de uma abordagem estatística que trabalha dados heterogêneos nos quais os indivíduos são classificados no grupo pelas características semelhantes. Assume-se que os indivíduos vêm de uma mesma população e que a trajetória pode ser extrapolada para uma população inteira, assim como as covariáveis que afetam a trajetória irão influenciar cada indivíduo da mesma forma (JUNG; WICKRAMA, 2008).

As trajetórias ou classes latentes têm como objetivo estimar o tamanho e o número de classes latentes, a probabilidade da resposta de cada indivíduo – dado que ele pertence a uma determinada classe latente – e atribuir associação da classe latente para indivíduos na população. Além do mais, a aplicação do modelo de mistura é uma alternativa para as análises de cluster (DUCAN et al., 2011).

Os modelos de mistura ou classe latente estão divididos em dois tipos de modelos: Análise de Transição Latente (LTA) e Análise de Classe Latente (LCA). A LCA tem como objetivo estimar diferentes trajetórias e suas probabilidades, e são

utilizados em estudos com desenho de corte transversais e caso controle. Apesar de apresentar características parecidas, a LTA é considerada uma extensão da LCA, apresentando como a principal diferença a abordagem em modelos longitudinais nos quais os dados são mensurados de forma repetida ao longo do tempo (COLLINS; LANZA, 2010).

8.13 MEDIDAS DE ADEQUAÇÃO DO MODELO

8.13.1 Entropia

É usada para avaliar adequação do número de classes classificadas no modelo (CELEUX, 1996). Na definição da Entropia, o P_{ik} é a probabilidade posterior para o indivíduo i estar perfeitamente classificado na classe latente k . A entropia é uma medida cujos valores ocorrem entre 0 e 1, os valores menores indicam uma melhor classificação de classe ou menos incerteza na classificação.

$$Entropia(k) = - \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^K P_{ik} \ln P_{ik}$$

Porém, o Mplus não trabalha com o critério da entropia, e sim com a entropia relativa que foi definida como:

$$Entropia\ Relativa(k) = 1 - \frac{Entropia(k)}{N * \ln(K)}$$

Onde N é o tamanho da amostra.

Ainda que também apresentem valores entre 0 e 1, nessa abordagem quanto mais próximo de 1 mais adequado estaria o modelo, indicando uma boa classificação dos indivíduos (COVER; THOMAS, 2006). No entanto, CLARK (2010) sugere uma classificação em que, na análise, os valores da entropia em média sejam (0,8 = alto, 0,6 = média e 0,4 = baixa). Isso significa que uma entropia de 80 representaria um escore alto, em que 80% das vezes os indivíduos foram classificados corretamente nas classes latentes.

8.13.2 Average Latent Class Probabilities (ALCP) For Most Likely Latent Class Membership

Representa a probabilidade de um indivíduo estar presente em cada uma das classes do modelo, no qual a diagonal da matriz contém os maiores valores de probabilidade, representando, assim, a probabilidade média de pertencer àquela classe.

$$P(L = c|Y = y) = \frac{P(Y = y|L = c) * P(L = c)}{P(Y = y)}$$

8.13.3 Critério de informação Akaike (AIC)

Foi utilizado pela primeira vez em 1973 (Akaike) e foi ajustado para pequena amostra por HURVICH e TSAI (1989), demonstrando que AICc poderia apresentar, em alguns momentos, um melhor desempenho do que o AIC. São usados para avaliar o ajuste do modelo. Na análise, quanto menor o valor mais adequado estaria o modelo.

$$AIC = -2 \log L + 2p$$

$$AIC_c = AIC + \frac{2p(p + 1)}{n - p + 1}$$

Onde L representa o valor máximo da verossimilhança no modelo e p é o número de parâmetros no modelo.

8.13.4 Critério de informação Bayesiano (BIC)

É usado para avaliar o ajuste do modelo. Na análise, leva-se em conta que quanto menor o valor mais adequado estaria o modelo. Por ser mais consistente do que o AIC, algumas vezes se faz a opção de utilizar o valor do BIC para avaliar o modelo em substituição ao valor do AIC (DZIAK et al., 2015).

$$\text{BIC} = -2\log L + p \log(n)$$

$$\text{BIC ajustado} = -2\log L + p \log \left[\frac{(n+2)}{24} \right]$$

Onde L representa o valor máximo da verossimilhança no modelo, n é o tamanho da amostra, e p é o número de parâmetros no modelo.

8.13.5 Vuong, Lo, Mendell, Rubin teste de verossimilhança (VLMR)

Também é utilizado para avaliar a evolução do modelo, assim como o LMR-LRT. O teste poderá rejeitar o modelo anterior (k-1) quando a significância estatística apresentar p-valor < 0,05, aceitando em favor do modelo atual (k) (VUONG, 1989).

8.13.6 Lo, Mendell, and Rubin (2001) teste de verossimilhança (LMR)

É utilizado para avaliar a evolução do modelo e comparar o modelo anterior (k-1) com o modelo atual (k). Assim, a significância estatística $p < 0,05$ demonstrará se o modelo está melhorando ou não quando comparado ao modelo (k-1), sendo necessário repetir as comparações até observar que não existe mais evolução do modelo.

$$\text{LRM} = \frac{2\text{LR}}{1 + \{(d_k - d_{k-1}) \log n\}^{-1}}$$

Onde:

$$2\text{LR} = \text{VLMR} = 2 \sum_{i=1}^n \log \frac{h(X; \varphi_k)}{g(X; \varphi_{k-1})}$$

8.13.7 Teste da razão de verossimilhança Bootstrap (BLRT)

É utilizado para estimar os parâmetros k-1 e k comparando se as classes apresentaram diferenças ou não, onde a significância estatística $p < 0,05$ demonstrará se a classe do modelo atual (k) está melhorando ou não quando comparado com a classe do modelo anterior (k-1), sendo necessário repetir as

comparações até os parâmetros de avaliação dos modelos apresentarem que não existe mais evolução. Estudos têm demonstrado que o BIC utilizado em conjunto com o BLRT fornece um indicador de avaliação de classes.

8.13.8 Probabilidade Incondicional da variável latente

A probabilidade incondicional da variável latente é a prevalência observada na classe latente e que representa a proporção daquele grupo de indivíduos ou daquela população pertencer a essa classe latente (COLLINS; LANZA, 2010; WANG; WANG, 2012).

Portanto, para calcular a probabilidade é necessária a construção de uma matriz de trabalho Y . Onde W representará as linhas e J colunas, e cada conjunto de resposta y estará associada a uma probabilidade $P(Y = y)$ onde $\sum P(Y = y) = 1$. Assim, as probabilidades das classes latentes serão representadas por γ (gama) e as probabilidades das respostas da variável observada serão representadas por ρ (rho). Onde L representa a variável latente com $c = 1, \dots, n$, e as probabilidades das classes latentes γ_c representa a prevalência em cada classe latente “ c ”, sendo o somatório das probabilidades igual a 1 (COLLINS; LANZA, 2010), então:

$$\sum_{c=1}^n \gamma_c = 1$$

8.13.9 Probabilidade da variável observada condicional a classe latente

A probabilidade da variável observada condicionada a uma determinada classe latente será definida da seguinte forma: as variáveis observadas serão representadas por ρ_j , onde $\rho = 1, \dots, j$. A resposta da variável observada é r_j , sendo $r = 1, \dots, j$ e a prevalência dessa célula representa a probabilidade da variável observada pertencente à classe latente “ c ”, então:

$$\sum_{r_j=1}^{R_j} \rho_j, r_j | c = 1$$

Quadro 1 – Representação das probabilidades: condicionais e incondicionais em forma de tabela

Variáveis Observadas (VO)		Classes Latentes (CL)		
		CL1	CL2	CL3
Probabilidade Incondicional	Prevalência CL	γ_{d1}	γ_{d2}	γ_{d3}
Probabilidade Condicional				
VO₁				
Resposta₁		$\rho_{1,r_1 Cl_1}$	$\rho_{1,r_1 Cl_2}$	$\rho_{1,r_1 Cl_3}$
Resposta₂		$\rho_{1,r_2 Cl_1}$	$\rho_{1,r_2 Cl_2}$	$\rho_{1,r_2 Cl_3}$
VO₂				
Resposta₁		$\rho_{2,r_1 Cl_1}$	$\rho_{2,r_1 Cl_2}$	$\rho_{2,r_1 Cl_3}$
Resposta₂		$\rho_{2,r_2 Cl_1}$	$\rho_{2,r_2 Cl_2}$	$\rho_{2,r_2 Cl_3}$

Fonte: adaptado de Latent Class and Latent Transition Analysis (COLLINS; LANZA, 2010)

A probabilidade condicional relacionada à resposta também ocorre entre 0 e 1, e quanto mais próximo ou igual a 1 indica que o membro correspondente daquela classe latente estaria confirmando a categoria ou características da classe latente. No entanto, quanto menor ou igual à zero for a probabilidade estaria mostrando não ter as características ou não pertencer àquela categoria da classe latente.

8.14 AVALIAÇÃO DO MODELO

Para avaliar o melhor modelo, estudos recomendam observar alguns procedimentos estatísticos. Dessa forma, é necessário levar em conta várias informações para determinar quais componentes do modelo da curva mista de crescimento serão considerados na escolha do modelo. Para isso, é necessário encontrar um modelo que apresente os menores valores para o Critério de Informação Bayesiana (BIC), BIC ajustado e o Critério de Informação Akaike (AIC). Em alguns casos, utiliza-se o de verossimilhança (LR) para comparar dois modelos. No entanto, o LR utiliza na sua estatística o teste de qui-quadrado, o que não seria o mais adequado para avaliar os modelos, uma vez que o modelo de classes latentes irá gerar uma tabela de contingência apresentando, em algumas situações, uma grande quantidade de zeros nas células da tabela, tornando, assim, inadequada a utilização do teste de qui-quadrado.

Também deverá ser observada a significância estatística para os testes de “Lo, Mendell, and Rubin (2001) teste de verossimilhança (LMR-LRT)” e o “Bootstrap

teste de verossimilhança (BLRT)”, considerando todos esses valores encontrados acima e combinando com uma Entropia que apresente um valor alto (valor ideal próximo a 1). Aplicando as recomendações para encontrar o modelo com o número adequado de classes, comparou-se o modelo anterior (k-1) com o modelo atual (k). Dessa forma, o modelo ideal terá um valor alto para a Entropia, com baixos valores para AIC, BIC e BIC ajustada e significância estatística com p-valores < 0,05 para os testes LMR-LRT e BLRT.

Como considerações finais, para a escolha do modelo adequado também deverá ser observada que uma proporção estimada em cada classe latente seja, no mínimo, superior a 1% da contagem total, e que os valores das probabilidades dos membros das classes latentes que representam a probabilidade média da classe latente (ALCP) apresentem valores altos (próximo a 1). (NYLUND et al., 2007; JUNG; WICKRAMA, 2008).

8.15 ANÁLISES DOS DADOS

Foram explorados os conhecimentos disponíveis sobre as inter-relações entre as variáveis, desenvolvendo-se a análise em conformidade com a suas complexidades. Também foram utilizadas combinações de abordagens analíticas (modelos de equações estruturais usando modelos de classes latentes e regressão logística multivariada) para identificar e quantificar (direta e indiretamente) os mecanismos de produção da lipodistrofia e, portanto, definir o mecanismo causal (ou as diferentes contribuições de mais de um mecanismo causal) para o surgimento dessa doença metabólica.

Na avaliação da associação das variáveis latentes com o desenvolvimento da lipodistrofia, foi admitido um modelo estatístico teórico. Para tal, foram observados nos estudos publicados quais os fatores de risco descritos pelos autores estariam envolvidos no desenvolvimento da lipodistrofia. Assim, o modelo teórico estatístico foi construído utilizando as variáveis que, ao longo do tempo, demonstraram associação com o desenvolvimento da lipodistrofia. Dessa forma, as variáveis identificadas como fator de risco para o desenvolvimento da lipodistrofia entraram no modelo como fatores de confusão, ajustando as variáveis latentes.

8.15.1 Criando as Classes Latentes

O modelo de mistura (*Mixture Modeling*) foi utilizado para identificar o comportamento de contagem dos linfócitos T CD4⁺ e carga viral e, com base em dados observados de contagem das células do CD4 e da carga viral, foram criadas as variáveis latentes (classificação de trajetórias). Os indivíduos foram classificados de acordo com as probabilidades condicionais, que representam a chance de o indivíduo estar em uma determinada trajetória e ter apresentado uma contagem dos linfócitos T CD4⁺ acima de 200 células/ μ L na trajetória em que foi classificado. Para a carga viral, os indivíduos foram classificados nas trajetórias de acordo com as médias do logaritmo.

Na construção das variáveis latentes, foi utilizado o modelo de mistura com crescimento (*Growth Mixture Models – GMM*): vários modelos com diferentes números de classes foram criados e testados até encontrar o modelo ideal. Assim, os indivíduos foram classificados em distintos grupos cujas características internas apresentaram homogeneidades.

8.15.2 Modelagem das variáveis latentes: Estado Imunológico - CD4 e Comportamento Viral - carga viral

Com base em dados observados de contagem dos linfócitos T CD4⁺ e carga viral, foram criadas as variáveis latentes “Estado Imunológico e Comportamento Viral” e suas devidas classes latentes (classificação de trajetórias).

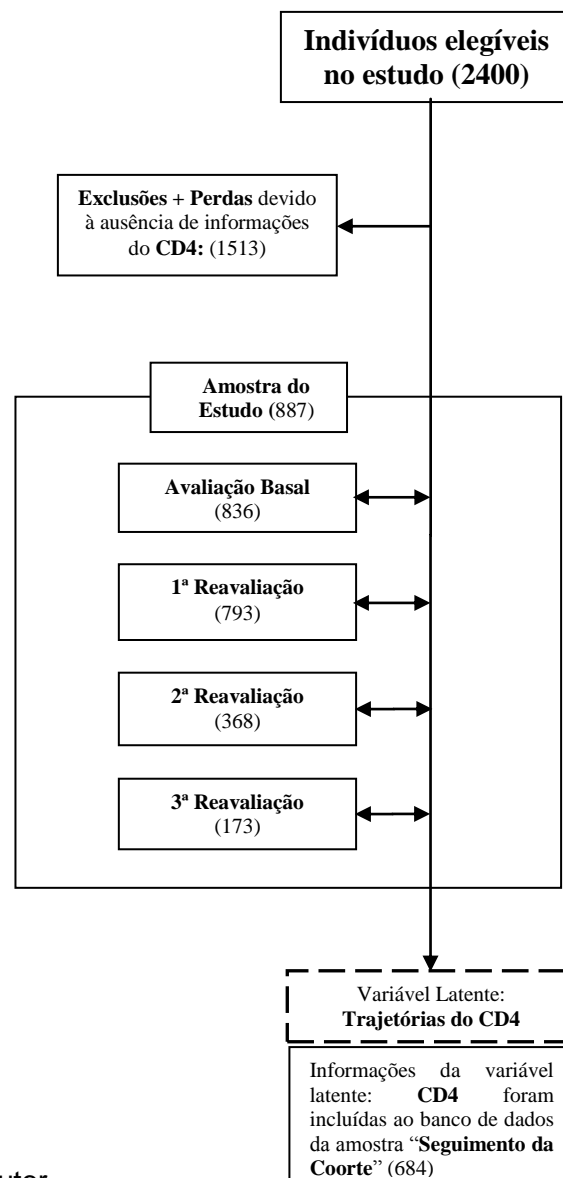
Os pacientes contribuíram com as informações coletadas a cada visita realizada, da avaliação basal até o final do acompanhamento da coorte, considerando cada visita do indivíduo (Figuras 2 e 3). Para os casos em que as informações de contagem dos linfócitos T CD4⁺ e Carga Viral não foram coletadas no dia da entrevista ou dos retornos das visitas médicas, foram consideradas as informações encontradas nos prontuários médicos que tenham sido coletadas no período de até seis meses antes ou depois da data da entrevista ou dos retornos das visitas médicas.

Para avaliar o comportamento de contagem dos linfócitos T CD4⁺ dos indivíduos, eles foram classificados nas classes latentes de acordo com as probabilidades condicionais, buscando classificar a existência de distintos grupos do

CD4⁺ e carga viral dentro do banco de dados que apresentassem, em particular, um padrão no comportamento de contagem dos linfócitos T CD4⁺ e carga viral. Em seguida, foram avaliadas as distribuições desses grupos e suas prevalências.

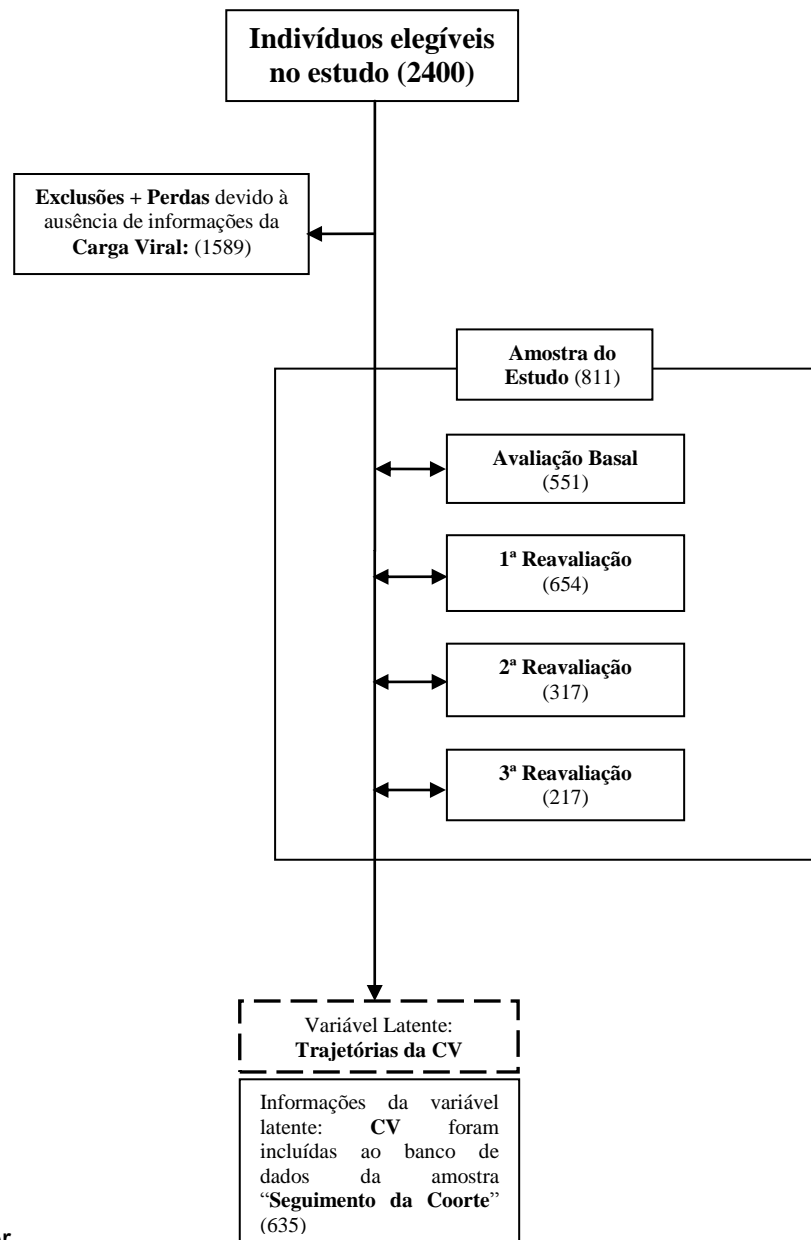
O número de observações de contagem dos linfócitos T CD4⁺ e da Carga Viral relativo a cada indivíduo variou a cada momento do acompanhamento da coorte. Dessa forma, os indivíduos foram observados ao longo da coorte e o número de indivíduos com informações existentes foram: 836, 793, 368 e 173 (figura 2), respectivamente para avaliação basal e 1^a, 2^a e 3^a visitas referentes à contagem de células T CD4⁺ e 551, 654, 317 e 217 referentes à carga viral (figura 3).

Figura 2 – Fluxograma da população do estudo com análise da trajetória do CD4⁺ na coorte.



Fonte: autor

Figura 3 – Fluxograma da população do estudo com análise da trajetória da Carga Viral (CV) na coorte.

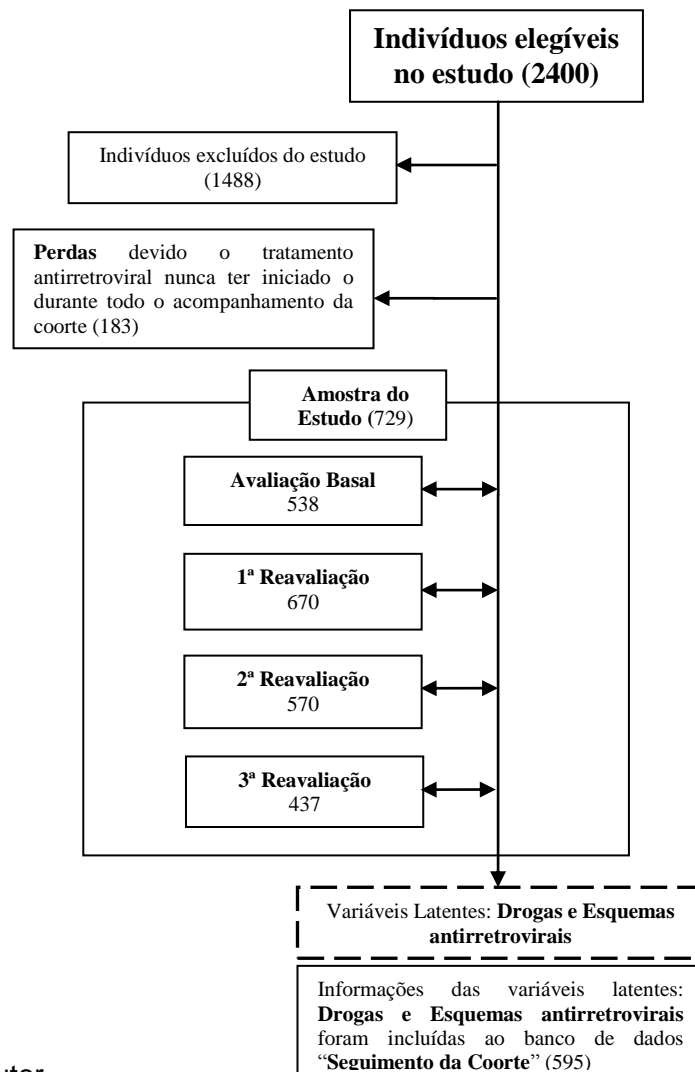


Fonte: autor

8.15.3 Modelagem das variáveis latentes: Combinação de esquemas antirretrovirais e combinação de drogas antirretrovirais

Com base em dados observados (binários – Sim/Não) de cada droga utilizada no tratamento antirretroviral e também nos esquemas de tratamento antirretroviral, foram criadas as variáveis latentes (classificação de trajetórias). Na construção das variáveis latentes foram utilizados todos os indivíduos selecionados para a coorte que estavam ou iniciaram o regime de tratamento antirretroviral ao longo do tempo (Figura 4). Os pacientes contribuíram com as informações coletadas desde a análise basal (entrevista) até o final do acompanhamento da coorte. Nas análises foram consideradas as mudanças ocorridas ao longo do tempo no tratamento antirretroviral e/ou no esquema de tratamento antirretroviral.

Figura 4 - Fluxograma da população do estudo com análise da trajetória dos antirretrovirais (ARVs) na coorte



Fonte: autor

8.15.4 Avaliação das variáveis latentes: CD4, Carga Viral, Drogas e Esquemas Antirretrovirais no desenvolvimento da lipodistrofia.

As figuras 2, 3 e 4 são relativas aos construtos das trajetórias das variáveis latentes CD4, Carga Viral, drogas e esquemas antirretrovirais, respectivamente. Atendendo à complexidade do estudo, observou-se a necessidade de criar banco de dados específico para cada um dos estudos. Para isso, foram observadas as características individuais de cada um dos bancos de dados e, após as etapas na criação das variáveis latentes, tais variáveis foram incluídas aos seus respectivos bancos.

Em seguida, os bancos secundários foram anexados ao banco de dados principal do seguimento da coorte e suas variáveis latentes foram utilizadas na avaliação quanto ao desenvolvimento da lipodistrofia segundo o modelo teórico (Figura 5).

Para definir o modelo estatístico teórico (os fatores de confusão), foram observados, nos estudos publicados, quais os fatores de risco que estariam envolvidos no desenvolvimento da lipodistrofia (CARR et al., 1998, 1999, 2000; SAINT-MARC et al., 2000; GELENSKE et al., 2010; VILADES et al., 2014). Assim, foram consideradas como fatores de confusão as variáveis (idade, sexo, ter diagnóstico de aids, ter diagnóstico de doença oportunista, duração da infecção do HIV, CD4 nadir, IMC, ter diagnóstico de diabetes, hipertrigliceridemia, colesterol HDL e colesterol total) que, ao longo do tempo, demonstraram associação com o desenvolvimento da lipodistrofia.

Na análise do desenvolvimento da lipodistrofia, dos 912 indivíduos que iniciaram o seguimento ao longo do tempo, foram consideradas perdas (5) os indivíduos que estiveram ausentes em alguma reavaliação e para os quais constava divergência entre os diagnósticos anterior e posterior à ausência na avaliação. Da mesma forma, os indivíduos que não tiveram o diagnóstico de lipodistrofia e deixaram de comparecer à 3ª reavaliação (198) e os indivíduos que não souberam informar se tiveram alguma mudança no corpo quando perguntado na questão geral (10), totalizando 213 perdas. Ao final da coorte permaneceram na análise (699) indivíduos que foram avaliados para a presença ou não da lipodistrofia.

Para avaliar o desenvolvimento da lipodistrofia foi utilizada a técnica MEE. Os modelos foram testados por meio da regressão logística, tendo como exposição

principal as variáveis latentes estado imunológico – CD4 e comportamento viral – carga viral. Assim, foram avaliados modelos univariados com cada uma das variáveis latentes e os modelos multivariados, quando controlados pelos fatores de confusão. Nos modelos multivariados, foram avaliados três modelos: um modelo para cada variável latente e o terceiro modelo utilizando as duas variáveis latentes ao mesmo tempo.

As variáveis latentes estado imunológico – CD4 e comportamento viral – carga viral foram utilizadas para criar variáveis compostas, que foram utilizadas para testar a associação no desenvolvimento da lipodistrofia. A força de associação entre as variáveis e o desenvolvimento da lipodistrofia foi expressa pela razão de chances “*Odds Ratio – OR*” com intervalo de confiança 95% (Figura 3 e 4).

As variáveis latentes Combinação dos Esquemas de Tratamento Antirretroviral e Combinação das Drogas Antirretrovirais foram testadas na análise univariada e na multivariada, quando controladas pelos fatores de confusão, para verificar a existência de associação do desenvolvimento da lipodistrofia.

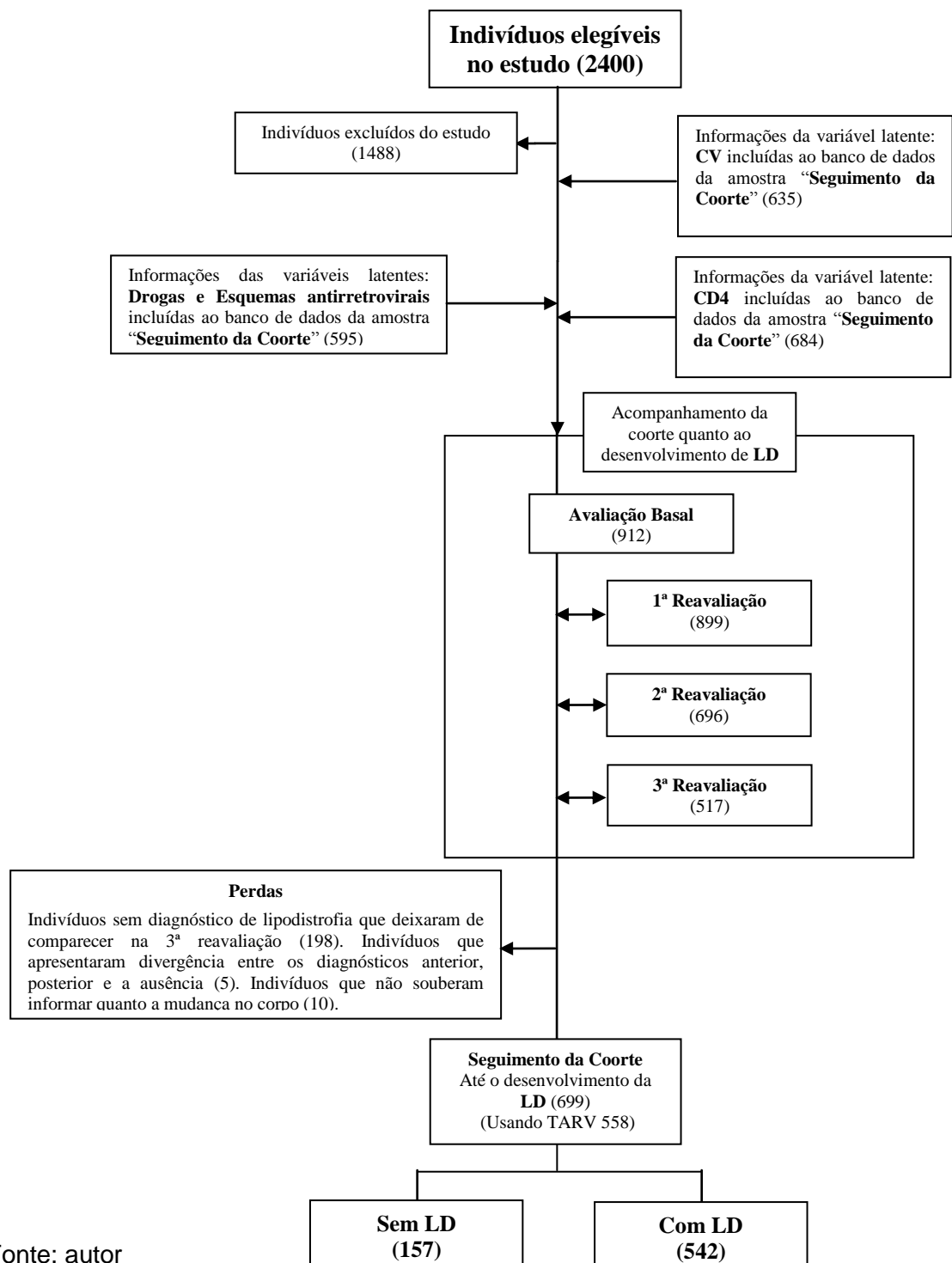
Na avaliação, a associação do desenvolvimento da lipodistrofia com a variável latente “combinação de esquemas de tratamento antirretrovirais”, a trajetória 4 reflete o comportamento de todos os indivíduos que tenham mudado de trajetória do esquema terapêutico em algum momento da coorte. Assim, a trajetória representa os indivíduos que não faziam uso de tratamento antirretroviral e começaram, podendo ou não ter mudado de tratamento antirretroviral ao longo do tempo. Também estão nesse grupo os indivíduos que já faziam uso de tratamento antirretroviral e, por algum motivo, tiveram que mudar.

Na avaliação da variável latente “combinação das drogas antirretrovirais” no desenvolvimento da LD, foram consideradas as drogas antirretrovirais em uso da visita posterior devido ao tempo necessário para o antirretroviral atuar no desenvolvimento da lipodistrofia que, em média, ocorre no período de 4 a 12 meses após o início do tratamento.

Entre os indivíduos classificados na trajetória 7, estão os que ainda não tinham iniciado o uso de medicação antirretroviral, que não compareceram à reavaliação (retorno), ou apresentando um período superior a seis meses antes de iniciar a medicação. Esses indivíduos foram considerados sem tratamento (trajetória 0), totalizando 10 indivíduos. Além do mais, eles desenvolveram a síndrome muito antes de iniciar o tratamento antirretroviral.

No entanto, esses indivíduos foram, inicialmente, classificados na trajetória 7 na análise de classes latentes devido a fato de terem feito uso da TARV em algum momento da coorte, contribuindo, assim, para a construção das variáveis latentes relacionadas aos antirretrovirais.

Figura 5 - Fluxograma da população do estudo e avaliação das variáveis latentes no desenvolvimento da lipodistrofia durante todo seguimento da coorte HIV/AIDS (2007/2012) na avaliação basal e a cada reavaliação do indivíduo.



8.15.5 Escolha do Melhor Modelo Estatístico

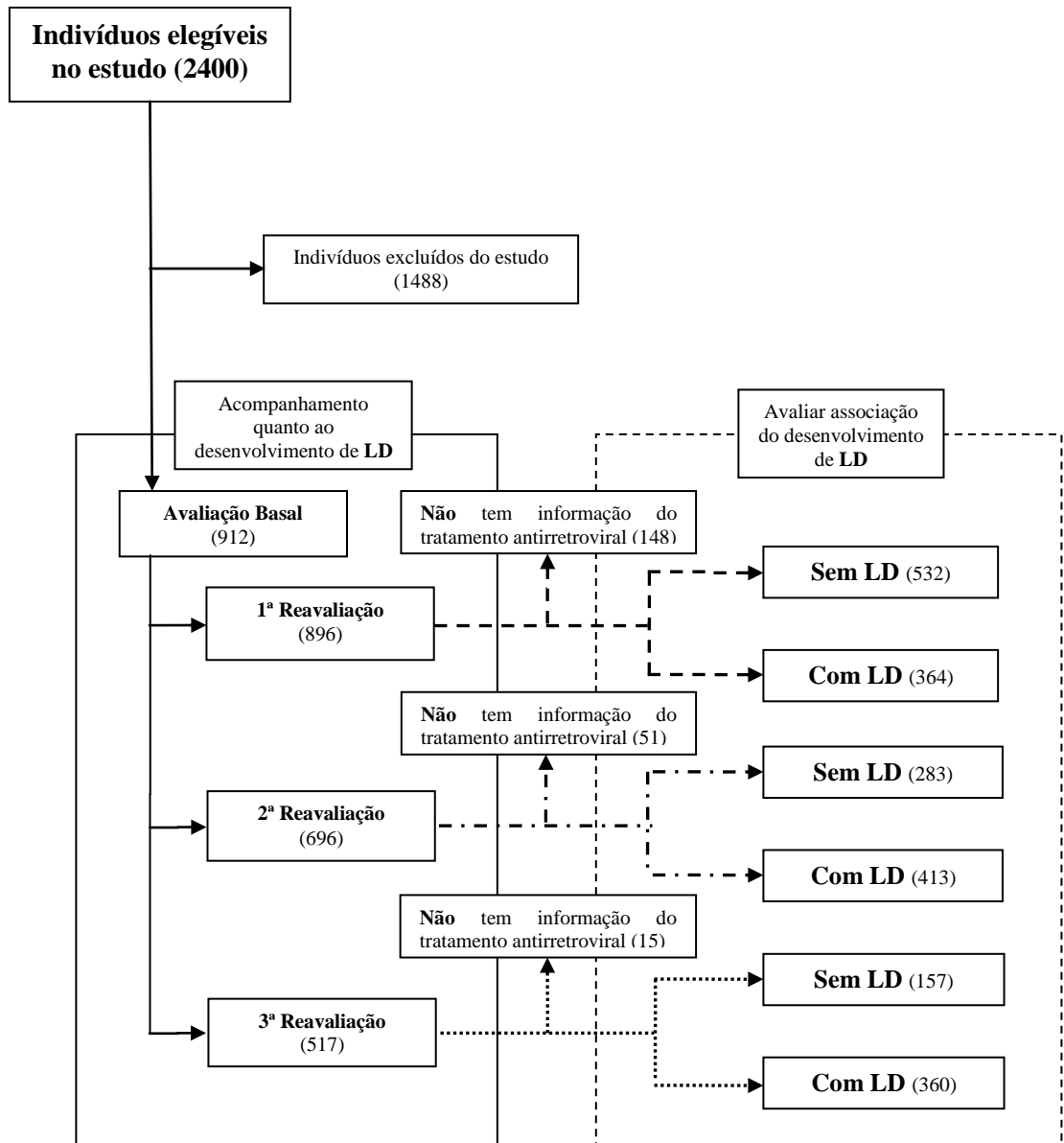
Na escolha do melhor modelo estatístico das variáveis latentes foram observados os seguintes critérios estatísticos: AIC, BIC e BIC ajustado, observando sempre os menores valores quando comparados o modelo atual (k) com o modelo anterior (k-1) classe. Também foi considerado o valor mais elevado da entropia. Na avaliação das significâncias estatísticas dos modelos de classes latentes, foram considerados três testes estatísticos: LMR, VLMR e BLRT (NYLUND et al., 2007; JUNG; WICKRAMA, 2008).

8.15.6 Avaliação da variável Observada: Esquemas Antirretrovirais no desenvolvimento da lipodistrofia

Na análise dos dados observados referente aos antirretrovirais, foram utilizadas as variáveis 19 “Existe registro de tratamento antirretroviral?” e 21 “Histórico de antirretrovirais” da ficha de coleta (Apêndice A). A associação dos esquemas antirretrovirais com o desenvolvimento da lipodistrofia foi avaliada por meio da regressão logística, tendo como exposição principal a variável Esquema de tratamento, categorizada em não tratados e os diferentes tipos de esquemas de tratamentos. Na análise univariada, as variáveis foram avaliadas individualmente observando a associação de cada esquema de tratamento com o desenvolvimento da lipodistrofia. Na abordagem multivariada, o esquema de tratamento foi controlado pela idade, sexo e duração da infecção do HIV, e a associação com a lipodistrofia foi testada a cada visita de reavaliação.

A figura 6 descreve os processos da avaliação das variáveis observadas das classes dos antirretrovirais associada ao desenvolvimento da lipodistrofia. Dessa forma, foi realizada uma exploração pontual das classes dos antirretrovirais em cada reavaliação do indivíduo, observando quais dos indivíduos desenvolveram a lipodistrofia e a existência de associação do esquema terapêutico em uso com a lipodistrofia.

Figura 6 - Fluxograma da população do estudo em cada reavaliação do indivíduo na coorte (variáveis observadas dos antirretrovirais).



Fonte: autor

8.16 SOFTWARES UTILIZADOS

O software MPlus (MUTHÉN; MUTHÉN, 2013) foi utilizado para criar as variáveis latentes e avaliar a associação da lipodistrofia com as variáveis latentes, individualmente e em conjunto como exposição principal, ajustados pelas variáveis de confusão. O software R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2012) foi utilizado para avaliar a associação da lipodistrofia com a variável composta.

8.17 CONJUNTO DE VARIÁVEIS DO ESTUDO

Para o estudo da doença metabólica, será utilizado um construto que permitirá a classificação dos pacientes “com” ou “sem” lipodistrofia, de acordo com as respostas coletadas no questionário aplicado na pesquisa e conforme os critérios definidos de lipodistrofia.

Quadro 2 – Descrição das variáveis do estudo

(Continua)

Conjunto de variáveis explicativas do estudo		
Biológicas	<i>Idade</i>	<i>(anos)</i>
	<i>Idade (faixa etária)</i>	< 40 anos ≥ 40 anos
	<i>Sexo</i>	<i>Feminino</i> <i>Masculino</i>
Antropométricas	<i>Peso</i>	<i>Kg</i>
	<i>IMC</i>	<i>kg/m²</i>
	<i>Altura</i>	<i>cm</i>
Pressão Sanguínea	<i>Sistólica- PAS</i>	<i>mmHg</i>
	<i>Diastólica - PAD</i>	<i>mmHg</i>
Perfil Lipídico e glicêmico	<i>Diabetes</i>	<i>Sim/Não</i>
	<i>Colesterol - HDL</i>	< 40 mg/dl ≥ 40 mg/dl
	<i>Colesterol - LDL</i>	< 100 mg/dl ≥ 100 mg/dl
	<i>Colesterol Total</i>	< 200 mg/dl ≥ 200 mg/dl
	<i>Triglicérides (≥ 150 mg/dl)</i>	< 150 mg/dl ≥ 150 mg/dl
	<i>glicemia de jejum</i>	< 100 mg/dl ≥ 100 mg/dl
	Variáveis relacionadas a infecção pelo HIV	
Imunológicas	<i>Duração da infecção do HIV</i>	≤ 3 Anos > 3 Anos
	<i>CD4 atual</i>	<i>Contínua</i>
	<i>CD4 atual</i>	≥ 200 células < 200 células
	<i>CD4 nadir</i>	<i>Contínua</i>
	<i>CD4 nadir</i>	> 50 células ≤ 50 células
Viroológicas	<i>Carga viral</i>	<i>Contínua</i>
	<i>Doença Oportunista</i>	<i>Sim/Não</i>
	<i>Aids</i>	<i>Sim/Não</i>

Quadro 2 – Descrição das variáveis do estudo (Continuação)

Variáveis relacionadas ao Tratamento Antirretroviral – TARV	
Uso de TARV	Sim/Não
Tempo de TARV	≤ 3 Anos
	> 3 Anos
Uso Individual de ARV	Sim/Não
ITRN	1. Abacavir - ABC - Ziagen
	2. Didanosina – ddl – Videx
	3. Estavudina -D4T - Zerit
	4. Emtricitabine – FTC - Emtriva
	5. Lamivudina - 3TC - Epivir
	6. Tenofovir - TDF - Viread
	7. Zalcitabina – DDC – Hivid
	8. Zidovudina + Lamivudina AZT+3TC - Biovir
	9. Zidovudina AZT – Retrovir
ITRNN	10. Efavirenz – EFZ – Stocrin
	11. Nevirapina - NVP – Viramune
IP	12. Amprenavir/Ritonavir – APV/r - Agenerase
	13. Atazanavir – ATV – Reyataz
	14. Atazanavir /Ritonavir – ATV/r
	15. Darunavir – DRV - Prezista
	16. Indinavir - IDV - Crixivan
	17. Indinavir/Ritonavir - IDV/r
	18. Lopinavir/Ritonavir – LPV/r - Kaletra
	19. Nelfinavir - NFV – Viracept
	20. Ritonavir – RTV - Norvir
	21. Saquinavir - SQV – Invirase
	22. Saquinavir/Ritonavir – SQV/r
	23. Tipranavir – TPV - Aptivus

Quadro 2 – Descrição das variáveis do estudo (Conclusão)

Variáveis relacionadas ao Tratamento Antirretroviral – TARV		
Tempo Individual de ARV		≤ 3 Anos
		> 3 Anos
ITRN	1. Abacavir - ABC - Ziagen	
	2. Didanosina – ddl – Videx	
	3. Estavudina -D4T - Zerit	
	4. Emtricitabine – FTC - Emtriva	
	5. Lamivudina - 3TC - Epivir	
	6. Tenofovir - TDF - Viread	
	7. Zalcitabina – DDC – Hivid	
	8. Zidovudina + Lamivudina AZT+3TC - Biovir	
	9. Zidovudina AZT – Retrovir	
ITRNN	10. Efavirenz – EFZ – Stocrin	
	11. Nevirapina - NVP – Viramune	
IP	12. Amprenavir/Ritonavir – APV/r - Agenerase	
	13. Atazanavir – ATV – Reyataz	
	14. Atazanavir /Ritonavir – ATV/r	
	15. Darunavir – DRV - Prezista	
	16. Indinavir - IDV - Crixivan	
	17. Indinavir/Ritonavir - IDV/r	
	18. Lopinavir/Ritonavir – LPV/r - Kaletra	
	19. Nelfinavir - NFV – Viracept	
	20. Ritonavir – RTV - Norvir	
	21. Saquinavir - SQV – Invirase	
	22. Saquinavir/Ritonavir – SQV/r	
	23. Tipranavir – TPV - Aptivus	
	Uso individual de classes de TARV	ITRN
ITRNN		Sim/Não
IP		Sim/Não
Tempo de uso de classes de TARV	ITRN	≤ 3 Anos
	ITRNN	> 3 Anos
	IP	> 3 Anos

Fonte: autor

9 RESULTADOS

9 RESULTADOS

9.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

De um total de 2400 indivíduos da coorte AIDS-PE potencialmente elegíveis para o estudo, 1.488 indivíduos foram excluídos e um total de 912 PVHA foram acompanhados na coorte, da avaliação basal até a 3ª reavaliação. Dos 699 que foram acompanhados durante toda a coorte e avaliados para a presença ou não da lipodistrofia, 79,8% (558) faziam uso de antirretrovirais, 58% (406) eram do sexo masculino com média e mediana de idade de 39 anos.

Entre indivíduos do sexo feminino, 79,9% desenvolveram lipodistrofia ao final da coorte, enquanto entre os indivíduos masculinos foram 75,9%. Para os indivíduos que tiveram relato de doença oportunista, observou-se uma prevalência de 88,7% desenvolvendo a lipodistrofia, enquanto os que não tiveram relato de doença oportunista foram 70,3%. Entre os indivíduos que tiveram o diagnóstico de AIDS, 78,6% desenvolveram a síndrome enquanto os que não tiveram o diagnóstico de AIDS foram 66,7%.

A análise dos registros de dados no exame basal, revelou que nos indivíduos que tinham idade ≤ 40 anos, e/ou diagnóstico de diabetes / hiperglicemia, e/ou IMC $> 25 \text{ Kg/h}^2$, e/ou colesterol total $< 200 \text{ mg/dl}$ desenvolveram lipodistrofia e, ao final da coorte, observaram-se as seguintes prevalências respectivas 80,6%, 81%, 81,8% e 76,9%.

Tabela 1 – Caracterização da amostra quanto ao desenvolvimento da lipodistrofia, segundo características biológicas, HIV e marcadores biológicos em uma coorte de PVHA, Pernambuco, 2007 a 2012.

Modelo Teórico	Lipodistrofia			
	Sim		Não	
	N	%	N	%
Sexo				
Feminino	234	79,86	59	20,14
Masculino	308	75,86	98	24,14
Idade (anos) *				
≤ 40	316	80,61	76	19,39
> 40	226	73,62	81	26,38
IMC (Kg/H2) *				
≤ 18,5	47	77,05	14	22,95
> 18,5 < 24,9	306	75,18	101	24,82
≥ 25	189	81,82	42	18,18
AIDS				
Não	48	66,67	24	33,33
Sim	487	78,55	133	21,45
Doença Oportunista				
Não	298	70,28	126	29,72
Sim	244	88,73	31	11,27
Duração da infecção do HIV				
> 3 anos	203	75,19	67	24,81
≤ 3 anos	193	80,42	47	19,58
CD4 Nadir				
> 50 Células	445	76,59	136	23,41
≤ 50 Células	94	82,46	20	17,54
Diabetes / Hiperglicemia *				
Não	453	76,78	137	23,22
Sim	86	81,13	20	18,87
Hipertrigliceridemia *				
< 150 mg/dl	268	75,71	86	24,29
≥ 150 mg/dl	198	76,45	61	23,55
Colesterol LDL *				
< 100 mg/dl	220	77,74	63	22,26
≥ 100 mg/dl	188	75,81	60	24,19
Colesterol Total *				
< 200 mg/dl	353	76,91	106	23,09
≥ 200 mg/dl	113	72,90	42	27,10

Fonte: autor

* Dados observados durante o exame basal

9.2 EVOLUÇÃO DA PREVALÊNCIA DA LIPODISTROFIA NO PERÍODO DE 2007 A 2013

Observou-se uma tendência de crescimento (p -valor $< 0,0001$) da prevalência da lipodistrofia no estudo, pois na primeira reavaliação após a avaliação basal da coorte o valor foi 40,6% (364), chegando, na última reavaliação do estudo, a 69,63% (360). No geral, ao final do acompanhamento, 77,54% (542) dos pacientes haviam desenvolvido lipodistrofia. Devido à estrutura da coorte (fechada), observou-se que, ao longo do período de acompanhamento, o ritmo de aparecimento de casos foi diminuindo (p -valor $< 0,0001$). Na primeira reavaliação após a avaliação basal da coorte, a incidência é igual à prevalência e na última reavaliação foi observada uma incidência de 9,09% (47) (tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos indivíduos segundo o comparecimento nas avaliações médicas e o desenvolvimento de lipodistrofia a cada reavaliação, em uma coorte de PVHA, Pernambuco, 2007 a 2012.

Seguimento da Coorte	Total	Lipodistrofia								
		Não		Sim						
				A Cada Visita		Casos Novos		Acumulado		
Avaliação	N	N	%	N	%	N	%	N	%	
Entrevista (basal) T_0	899	899	100,00							
Reavaliações	Primeira T_1	896	532	59,38	364	40,62	364	40,62	364	40,62
	Segunda T_2	696	283	40,66	413	59,34	131	18,82	495	71,12
	Terceira T_3	517	157	30,37	360	69,63	47	9,09	542	*
Seguimento da Coorte ¹	699	157	22,46	*	*	*	*	542	77,54	

Fonte: autor

¹Avaliação da presença ou não da lipodistrofia - Fim do estudo e/ou Até o desenvolvimento da lipodistrofia.

9.3 ANÁLISE DAS CLASSES LATENTES DO CD4 E CARGA VIRAL

A análise da variável latente “estado imunológico” apresentou um modelo com três classes latentes que se mostrou adequado, discriminando bem as trajetórias do CD4: a primeira classe latente correspondendo aos pacientes cuja trajetória se caracterizou, predominantemente, com o CD4 alto “sem déficit imunológico”. A segunda classe correspondendo aos pacientes cuja trajetória se caracterizou, predominantemente, com o CD4 baixo “déficit imunológico mantido”, enquanto terceira classe apresentou o CD4 baixo no início e foi aumentando com o passar do tempo “déficit imunológico temporário”. Além disso, o modelo apresenta a entropia próximo a 1 e valores adequados do AIC, BIC e BIC ajustado (tabela 3 e 4).

Quando da análise da variável latente “comportamento viral”, essa apresentou um modelo com quatro classes latentes que se mostrou adequado, discriminando bem as trajetórias da carga viral: a primeira classe latente correspondendo aos pacientes cuja trajetória se caracterizou, predominantemente, com a carga viral baixa. As segunda e quarta classes correspondendo aos pacientes cuja trajetória se caracterizou, predominantemente, com a carga viral alta, sendo mais elevada nos pacientes da trajetória 4. Já a terceira classe apresentou a carga viral alta no início e foi diminuindo com o passar do tempo “carga viral temporária”. Além disso, o modelo apresenta a entropia de 0,79 e valores adequados do AIC, BIC e BIC ajustado (tabela 3 e 4).

Tabela 3 – Análise das classes latentes: Evolução dos modelos do CD4 e carga viral segundo os critérios de informações utilizados na definição do modelo adequado. Informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.

Evolução do Modelo	Entropia	AIC	BIC	BIC Ajustado	Teste LMR LR p-valor	Teste VLMR LR p-valor	Teste BLRT p-valor
CD4¹							
2 - classes	0,976	884,2	927,3	898,7	0,0000	0,0000	0,0000
3 - classes	0,890	886,4	953,4	909,0	0,0019	0,0022	0,0723
4 - classes	0,914	896,4	987,4	927,0	0,4590	0,4602	1,0000
CD4²							
2 - classes	0,813	1604,7	1647,8	1619,2	0,0000	0,0000	0,0000
3 - classes	0,910	1609,2	1676,2	1631,8	0,0284	0,0309	0,6667
4 - classes	0,695	1617,4	1708,4	1648,1	0,2092	0,2167	1,0000
CD4³							
2 - classes	0,662	2482,6	2525,6	2497,1	0,0000	0,0000	0,0000
3 - classes	0,753	2475,5	2542,5	2498,1	0,0001	0,0001	0,0000
4 - classes	0,709	2475,8	2566,7	2506,4	0,0236	0,0267	0,0000
Carga Viral⁴							
2 - classes	0,860	7782,1	7843,2	7801,9	0,0000	0,0000	0,0000
3 - classes	0,852	7501,6	7586,2	7529,0	0,1761	0,1829	0,0000
4 - classes	0,788	7220,6	7328,7	7255,6	0,0054	0,0061	0,0000

Fonte: autor

CD4 cut-off ($100^1 / 200^2 / 350^3$ células/mm³) / Carga viral⁴ (logaritmo)

Tabela 4 – Classificação das classes latentes segundo as probabilidades e valores da entropia obtidos através da análise do CD4 (cut-off 200 células/mm³) e carga viral (logaritmo), utilizando as informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.

Modelo	Análise das Classes Latentes							
	CD4 _(>200 células/mm³)			Carga Viral (Log)				
	Traj-1	Traj-2	Traj-3	Traj-1	Traj-2	Traj-3	Traj-4	
Nr. de indivíduos Observados	694	81	112	426	93	102	190	
Probabilidade Incondicional	0,7824	0,0913	0,1263	0,5253	0,1147	0,1258	0,2343	
ALC Probabilidade diagonal	0,9800	0,6890	0,9630	0,8770	0,8490	0,8970	0,8640	
Probabilidade Condicional	Médias							
Entrevista (T ₀)	1,000	0,255	0,000	4,371	6,378	11,060	10,421	
Reavaliações	Primeira (T ₁)	0,965	0,000	0,726	4,216	7,383	5,178	10,377
	Segunda (T ₂)	0,981	0,000	0,894	4,033	8,120	4,046	10,684
	Terceira (T ₃)	0,976	0,583	0,843	4,050	7,197	4,553	9,459
Entropia	0,9100			0,7880				

Fonte: autor

9.4 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DAS CLASSES LATENTES DO ESTADO IMUNOLÓGICO - CD4 E DO COMPORTAMENTO VIRAL – CARGA VIRAL NO DESENVOLVIMENTO DA LIPODISTROFIA

Em análise de consistência para verificar o quanto a análise de classes latentes foi precisa na classificação dos indivíduos em cada grupo, observou-se que foram classificados 353 indivíduos na classe latente (carga viral baixa).

No acompanhamento da coorte de lipodistrofia, observou-se que entre os indivíduos classificados na classe latente (carga viral baixa), 36 apresentaram ausência de dados referentes a valores absolutos da carga viral. Dessa forma, dos 317 indivíduos que tinham informação da carga viral, 306 (96,5%) apresentaram níveis controlados de carga viral (≤ 400 cópias/mL) e, dentre eles, um total de 259 indivíduos (81,7%) apresentavam valores abaixo de 50 cópias/mL. Na classe latente “carga viral alta”, 109 (93,2%) indivíduos apresentavam níveis descontrolados de carga viral (> 400 cópias/mL) (tabela 5), enquanto a ausência de informação referente aos valores absolutos da carga viral foi observada em 22 indivíduos.

Considerando a variável estado imunológico como exposição principal, observou-se uma associação com as duas trajetórias identificadas. A trajetória “déficit imunológico mantido” apresentou uma associação limítrofe e uma razão de chances 2 vezes maior para o desenvolvimento da lipodistrofia em comparação com a classe latente “sem déficit imunológico”. Ao analisar a variável comportamento viral, observou-se que a classe latente “carga viral alta” foi a única que apresentou associação com o desenvolvimento da lipodistrofia, ainda que limítrofe (tabela 5).

No modelo estatístico com a variável estado imunológico ajustado pelos fatores de confusão, observou-se que a classe latente déficit imunológico temporário perdeu a associação e a significância estatística com o desenvolvimento da lipodistrofia. Já a classe latente déficit imunológico mantido apresentou um aumento na associação quando comparado com o modelo da análise univariada (tabela 6). Observou-se no modelo estatístico com a variável comportamento viral que, ao ajustar pelos fatores de confusão, ocorreu um aumento quanto à associação do desenvolvimento da lipodistrofia com significância estatística na classe latente carga viral ao comparar com o modelo da análise univariada (tabela 7).

No modelo considerando a variável comportamento viral e estado imunológico ao mesmo tempo como exposição principal e ajustado pelos os fatores de confusão, observou-se uma associação do desenvolvimento da lipodistrofia apenas com a

trajetória carga viral alta (tabela 8). Entre os modelos estatísticos analisados, observou-se que as variáveis ter AIDS e doenças oportunistas, consideradas como fatores de confusão, apresentaram associação com desenvolvimento da lipodistrofia em todos os modelos analisados (tabela 6,7 e 8).

Tabela 5 – Estimativas das ORs segundo associação das variáveis latentes com desenvolvimento da lipodistrofia, modelo univariado do comportamento viral e estado imunológico, Pernambuco, 2007 a 2012.

Modelo Estatístico Univariado	Lipodistrofia				OR	IC 95%		p-valor
	Sim		Não			Inf	Sup	
	N	%	N	%				
Lipodistrofia em Estado Imunológico								
Sem Déficit imunológico	406	75,19	134	24,81	1,000			
Déficit imunológico mantido	50	86,21	8	13,79	2,029	1,062	3,875	0,0720
Déficit imunológico temporário	73	84,88	13	15,12	1,823	1,082	3,069	0,0580
Comportamento Viral								
Carga viral baixa	262	74,22	91	25,78	1,000			
Carga viral moderada	46	67,65	22	32,35	0,642	0,403	1,024	0,1190
Carga viral temporária	61	81,33	14	18,67	1,339	0,793	2,259	0,3590
Carga viral alta	116	83,45	23	16,55	1,549	1,017	2,360	0,0870

Fonte: autor

Tabela 6 – Estimativas das ORs segundo associação da variável latente com desenvolvimento da lipodistrofia, modelo multivariado do estado imunológico, ajustados pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.

Modelo Estatístico Estado Imunológico	OR	IC 95%		p-valor
		Inf	Sup	
Lipodistrofia em				
Sem Déficit imunológico	1,000			
Déficit imunológico mantido	3,063	1,017	9,227	0,0950
Déficit imunológico temporário	1,318	0,658	2,639	0,5130
Fatores de Confusão				
Idade (> 40 anos)	0,782	0,496	1,232	0,3740
Sexo (Masculino)	0,660	0,422	1,032	0,1260
Aids (sim)	6,607	2,535	20,690	0,0010
Doença Oportunista (sim)	2,920	1,766	4,828	0,0000
Duração da infecção do HIV (≤ 3 anos)	1,484	0,938	2,346	0,1570
CD4 Nadir ≤ 50 Células	*	*	*	*
IMC ($> 18.5 < 24.9$ Kg/H ²)	1,310	0,583	2,943	0,5830
IMC (≥ 25 Kg/H ²)	1,990	0,832	4,757	0,1940
Diabetes / Hiperglicemia (sim)	1,733	0,940	3,197	0,1400
Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl)	0,859	0,530	1,394	0,6060
Colesterol LDL (≥ 100 mg/dl)	0,946	0,557	1,609	0,8640
Colesterol Total (≥ 200 mg/dl)	1,238	0,653	2,345	0,5830

Fonte: autor

Tabela 7 – Estimativas das ORs segundo associação da variável latente com desenvolvimento da lipodistrofia, modelo multivariado do comportamento viral, ajustados pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.

Modelo Estatístico Comportamento Viral	OR	IC 95%		p-valor	
		Inf	Sup		
Lipodistrofia em					
Carga viral baixa	1,000				
Carga viral moderada	0,2560	0,308	1,241	0,2560	
Carga viral temporária	0,9250	0,455	2,018	0,9250	
Carga viral alta	0,0340	1,291	7,671	0,0340	
<hr/>					
Fatores de Confusão	Idade (> 40 anos)	0,3500	0,494	1,215	0,3500
	Sexo (Masculino)	0,1240	0,410	1,030	0,1240
	Aids (sim)	0,0000	3,795	28,933	0,0000
	Doença Oportunista (sim)	0,0020	1,607	4,474	0,0020
	Duração da infecção do HIV (≤ 3 anos)	0,0980	1,003	2,501	0,0980
	CD4 Nadir ≤ 50 Células	0,6500	0,998	1,001	0,6500
	IMC (> 18.5 < 24.9 Kg/H ²)	0,5560	0,596	2,983	0,5560
	IMC (≥ 25 Kg/H ²)	0,2400	0,778	4,539	0,2400
	Diabetes / Hiperglicemia (sim)	0,1260	0,958	3,271	0,1260
	Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl)	0,6140	0,535	1,393	0,6140
	Colesterol LDL (≥ 100 mg/dl)	0,7900	0,533	1,575	0,7900
	Colesterol Total (≥ 200 mg/dl)	0,5130	0,677	2,475	0,5130

Fonte: autor

Tabela 8 – Estimativas das ORs segundo associação das variáveis latentes com desenvolvimento da lipodistrofia, modelo multivariado do comportamento viral e estado imunológico, ajustados pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.

Modelo Estatístico	OR	IC 95%		p-valor	
		Inf	Sup		
Lipodistrofia em Estado Imunológico					
Sem Déficit imunológico	1,000				
Déficit imunológico mantido	2,500	0,790	7,913	0,1910	
Déficit imunológico temporário	1,208	0,592	2,467	0,6630	
Comportamento Viral					
Carga viral baixa	1,000				
Carga viral moderada	0,581	0,291	1,159	0,1960	
Carga viral temporária	0,898	0,421	1,914	0,8150	
Carga viral alta	2,774	1,112	6,917	0,0660	
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>					
Fatores de Confusão	Idade (> 40 anos)	0,789	0,500	1,244	0,3920
	Sexo (Masculino)	0,653	0,414	1,028	0,1230
	Aids (sim)	9,626	3,574	25,924	0,0000
	Doença Oportunista (sim)	2,636	1,580	4,399	0,0020
	Duração da infecção do HIV (≤ 3 anos)	1,500	0,947	2,377	0,1470
	CD4 Nadir ≤ 50 Células	*	*	*	*
	IMC (> 18.5 < 24.9 Kg/H ²)	1,345	0,576	3,141	0,5650
	IMC (≥ 25 Kg/H ²)	1,959	0,785	4,892	0,2270
	Diabetes / Hiperglicemia (sim)	1,803	0,979	3,318	0,1120
	Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl)	0,860	0,530	1,395	0,6090
	Colesterol LDL (≥ 100 mg/dl)	0,950	0,553	1,633	0,8770
	Colesterol Total (≥ 200 mg/dl)	1,288	0,672	2,469	0,5220

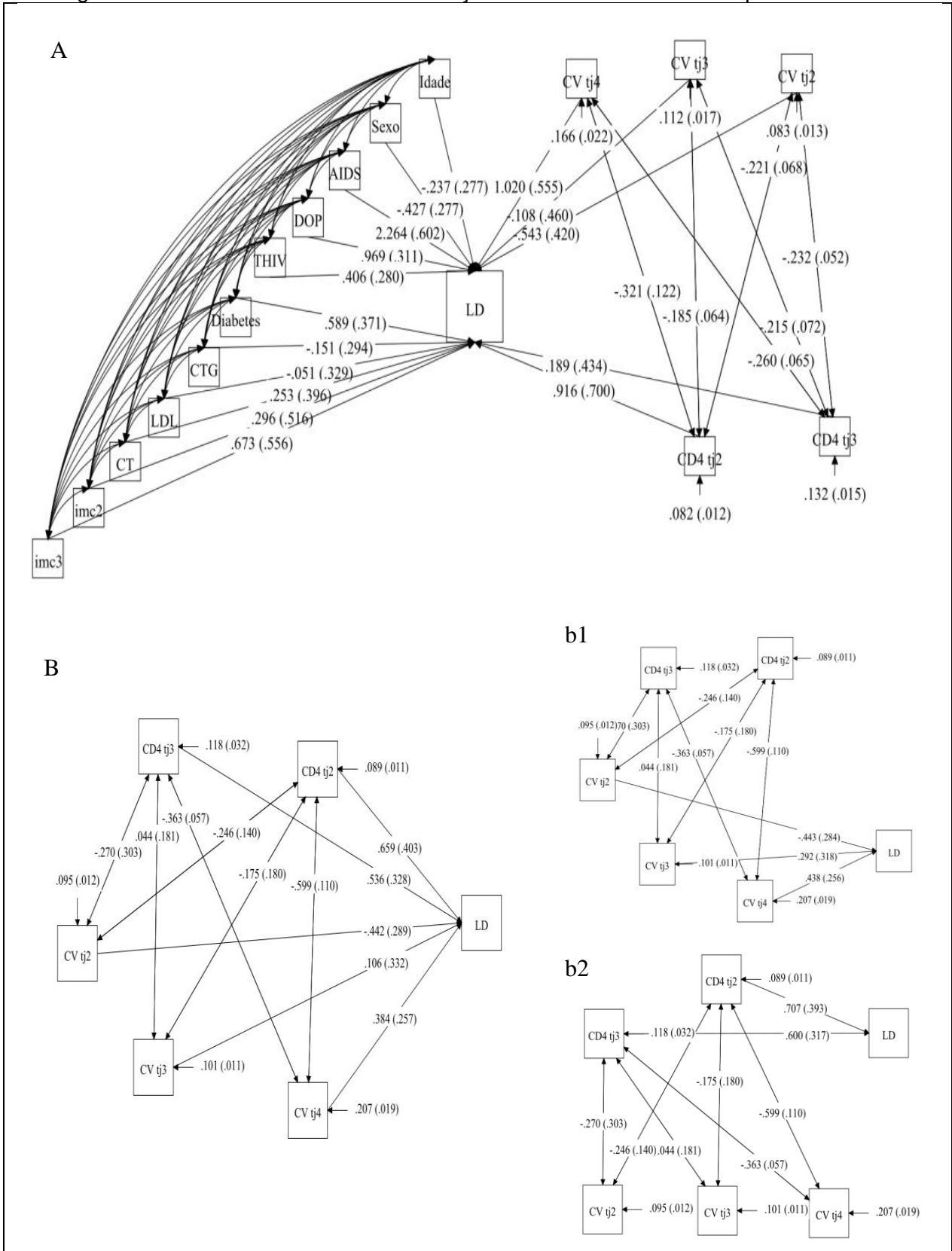
Fonte: autor

Na figura 7A, encontram-se as correlações entre as variáveis latentes, variáveis latentes e o desenvolvimento da lipodistrofia, e entre os fatores de confusão e o desenvolvimento da lipodistrofia, refletindo o modelo final do desenvolvimento da lipodistrofia e tendo como exposição principal as trajetórias do CD4 e carga viral ao mesmo tempo. Na figura 7B, encontram-se as correlações entre as variáveis latentes e entre as variáveis latentes e o desenvolvimento da lipodistrofia. Na figura 7b1, encontram-se as correlações entre as trajetórias do CD4 com as trajetórias da carga viral e da carga viral com o desenvolvimento da lipodistrofia. Na figura 7b2, encontram-se as correlações entre as trajetórias da

carga viral com as trajetórias do CD4 e do CD4 com o desenvolvimento da lipodistrofia.

Observou-se que, independentemente dos fatores de confusão, as trajetórias das variáveis latentes “comportamento viral” e “estado imunológico” apresentaram associação com desenvolvimento da lipodistrofia (tabela 8). A associação também foi observada na análise dos caminhos (pathway) entre suas classes latentes (trajetórias) das variáveis latentes “estado imunológico” e “comportamento viral” e as suas correlações, e nos efeitos diretos e indiretos entre as variáveis latentes e o desenvolvimento da lipodistrofia (figura 7).

Figura 7 - Estruturas de correlações das variáveis latente comportamento viral, estado imunológico e os fatores de confusão na avaliação do desenvolvimento de lipodistrofia



Fonte: autor

Referência dos valores: estimativa da razão de chances (erro padrão);

CV – Carga Viral; **tj_n** – Trajetória ou Classe Latente; **n** – Trajetória Observada;

DOP – Doença Oportunista; **THIV** - Duração da infecção do **HIV**; **Diabetes** - Diabetes / Hiperglicemia; **LD** – Lipodistrofia;

9.5 AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS LATENTES DA RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA, IMUNODEFICIÊNCIA E INFLAMAÇÃO PADRÃO NO DESENVOLVIMENTO DA LIPODISTROFIA

A análise utilizando a variável composta sugere forte associação com o desenvolvimento da lipodistrofia, tanto para os indivíduos que apresentaram queda na carga viral e aumento do CD4 quanto para aqueles que apresentaram CD4 baixo e carga viral alta ao longo do período de acompanhamento da coorte. No entanto, a amplitude do intervalo de confiança sugere pequeno tamanho de amostra. Além disso, quando se analisam as variáveis proxys de reconstituição imunológica e da imunodeficiência juntas, no mesmo grupo de análise, observa-se uma forte associação com o desenvolvimento da lipodistrofia, com um intervalo de confiança de 95% mais estreito do que foi encontrado na análise dos grupos separados e um valor de significância limítrofe (tabela 9).

Tabela 9 – Estimativas das ORs segundo as variáveis compostas associadas com desenvolvimento da lipodistrofia: expressando o estado imunológico dos indivíduos em uma coorte de PVHA, Pernambuco, 2007 a 2012.

Variável Composta	Lipodistrofia				OR	IC ⁴ 95%		p-valor
	Não		Sim			Inf ⁴	Sup ⁴	
	N	%	N	%				
Reconstituição Imunológica								
Não	122	23,33	401	76,67	1,00			
Sim ¹	2	8,70	21	91,30	3,19	0,92	20,15	0,1200
Estado Imunológico								
Outras Trajetórias	120	23,90	382	76,10	1,00			
Reconstituição Imunológica ¹	2	8,70	21	91,30	3,30	0,95	20,81	0,1102
Imunodeficiência ²	2	11,76	15	88,24	2,20	0,60	14,13	0,3018
Mecanismos								
Outras Trajetórias	120	23,90	382	76,10	1,00			
Inflamação Padrão ³	4	10,26	35	89,74	2,75	1,07	9,34	0,0602

Fonte: autor

1 - Reconstituição Imunológica = Carga viral temporária & Déficit imunológico temporário;

2 - Imunodeficiência/ Infecção mal controlada = Carga viral alta & Déficit imunológico mantido + Carga viral moderada & Déficit imunológico mantido;

3 - Inflamação Padrão = Reconstituição Imunológica + Imunodeficiência;

4 - IC = Intervalo de confiança; **Inf** = Limite Inferior; **Sup** = Limite Superior;

9.6 AVALIAÇÃO DAS CLASSES LATENTES DOS ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS

Os critérios de informações (AIC, BIC e BIC ajustado) mostram-se bem definidos no modelo com três classes latentes. A entropia mostrou-se evolutiva, começando com um valor mínimo (0,938) até atingir seu ponto máximo (0,972) no modelo com 3 classes latentes, apresentando uma pequena queda no seu valor quando comparado com o modelo seguinte (0,966). O modelo com três classes latentes sugere ser o melhor modelo, pois o BIC e BIC ajustado apresentaram-se com os valores mínimos, corroborando a entropia na escolha dos parâmetros mais adequados para o melhor modelo (tabela 10).

Na análise das classes latentes relativa aos esquemas de antirretrovirais, o modelo com três classes latentes mostrou-se adequado, discriminando bem as combinações dos esquemas antirretrovirais: a primeira classe latente correspondendo à combinação NRTI + NNRTI e a segunda classe correspondendo à combinação NRTI + IP. Além disso, o modelo apresenta a entropia próximo a 1 e valores adequados do AIC, BIC e BIC ajustado (tabela 11).

Tabela 10 – Análise das classes latentes: Evolução dos modelos dos regimes antirretrovirais segundo os critérios de informações (AIC, BIC e BIC ajustado). Informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.

Evolução do Modelo	Entropia	AIC	BIC	BIC Ajustado	Teste LMR LR p-valor	Teste VLMR LR p-valor	Teste BLRT p-valor
Regime Antirretroviral							
2-classes	0,9380	7071,0	7111,7	7089,5	0,0000	0,0000	0,0000
3-classes	0,9720	6330,5	6394,5	6359,5	0,0000	0,0000	0,0000
4-classes	0,9660	6329,5	6416,7	6369,1	0,0027	0,0032	0,0000

Fonte: autor

Tabela 11 – Classificação das classes latentes segundo os esquemas antirretrovirais, probabilidades e entropia utilizando as informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.

Trajetórias dos Esquemas antirretroviral*		Análise das Classes Latentes		
		Traj-1	Traj-2	Traj-3
Classes	ITRN	0.976	0.994	0.000
	ITRNN	0.088	1.000	0.025
	IP	0.903	0.000	0.000
Nr. de Observações (Nr. de indivíduos)		1044 ⁽²⁴¹⁾	1171 ⁽²⁴⁹⁾	266 ⁽²²⁸⁾
Probabilidade Incondicional		0.4208	0.4720	0.1072
ALC Probabilidade (diagonal)		1.0000	0.9860	0.9920
Entropia			0.9720	

Fonte: autor

9.7 AVALIAÇÃO DAS CLASSES LATENTES DAS DROGAS ANTIRRETROVIRAIS

Ao analisar os critérios de informações (AIC, BIC e BIC ajustado), observou-se uma inclinação crescente na entropia entre os modelos com duas a seis classes latentes, inclinação que fica mais discreta quando comparados os modelos com 7, 8 e 9 classes latentes. Observou-se um comportamento comum aos três critérios de informações (AIC, BIC e BIC ajustado) referente ao decréscimo da entropia (tabela 12).

A entropia mostrou-se evolutiva, começando com um valor mínimo (0,898) até atingir seu ponto máximo (0,985) no modelo com 7 classes latentes, apresentando uma discreta queda e, em seguida, uma recuperação (0,980) no seu valor nos modelos sucessíveis ao modelo com sete classes latentes (tabela 13).

O modelo com sete classes latentes mostrou-se adequado, discriminando bem as combinações das drogas antirretrovirais. Além disso, o modelo apresenta a entropia próximo a 1 e valores adequados do AIC, BIC e BIC ajustado com probabilidade incondicional acima de 6,5% (tabela 13).

Tabela 12 – Análise das classes latentes: Evolução dos modelos das drogas de antirretrovirais segundo os critérios de informações (AIC, BIC e BIC ajustado). Informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.

Evolução do Modelo	Entropia	AIC	BIC	BIC Ajustado	Teste LMR LR p-valor	Teste VLMR LR p-valor	Teste BLRT p-valor
Droga Antirretroviral							
2-classes	0,8980	19113,7	19328,9	19211,4	0,0000	0,0000	0,0000
3-classes	0,9480	18189,5	18515,2	18337,3	0,0000	0,0000	0,0000
4-classes	0,9590	17425,5	17861,7	17623,5	0,0000	0,0000	0,0000
5-classes	0,9690	16969,0	17515,7	17217,1	0,0030	0,0031	0,0000
6-classes	0,9760	16567,2	17224,5	16865,5	0,0000	0,0000	0,0000
7-classes	0,9850	16368,8	17136,5	16717,1	0,0000	0,0000	0,0000
8-classes	0,9710	16202,2	17080,4	16600,7	0,0000	0,0000	0,0000
9-classes	0,9800	16044,5	17033,3	16493,2	0,0000	0,0000	0,0000

Fonte: autor

Tabela 13 - Classificação das classes latentes segundo as combinações das drogas antirretrovirais, probabilidades e entropia. Informações do exame basal e das reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.

Principais tratamentos antirretrovirais	Análise das Classes Latentes						
	Traj-1	Traj-2	Traj-3	Traj-4	Traj-5	Traj-6	Traj-7
ITRN							
1. Abacavir - ABC	0,000	0,000	0,000	0,007	0,000	0,072	0,000
2. Didanosina – ddl	0,055	0,000	0,003	0,053	0,000	0,124	0,063
3. Estavudina -D4T	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	0,798	0,000
4. Emtricitabine – FTC	0,000	0,015	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
5. Lamivudina - 3TC	0,957	0,999	0,995	0,908	0,994	0,837	0,000
6. Tenofovir - TDF	0,000	0,000	0,052	1,000	0,000	0,089	0,000
9. Zidovudina AZT	0,997	1,000	1,000	0,086	1,000	0,083	0,080
ITRNN							
10. Efavirenz – EFZ	0,000	0,000	0,000	0,453	1,000	0,441	0,068
11. Nevirapina - NVP	1,000	0,006	0,000	0,032	0,006	0,080	0,000
IP							
13. Atazanavir – ATV	0,000	0,443	0,003	0,096	0,001	0,083	0,049
18. Lopinavir/Ritonavir – LPV/r	0,036	0,000	1,000	0,286	0,027	0,364	0,020
Nr. de Observações (Nr. de indivíduos)	164 ⁽⁵⁷⁾	263 ⁽⁹⁷⁾	372 ⁽¹⁴⁰⁾	404 ⁽⁵⁹⁾	780 ⁽²⁸⁶⁾	177 ⁽⁶⁸⁾	321 ⁽²⁰⁸⁾
Probabilidade Incondicional	0,0661	0,1060	0,1499	0,1628	0,3144	0,0713	0,1294
ALC Probabilidade (diagonal)	0,9960	0,9970	0,9890	0,992	0,9970	0,9770	0,9890
Entropia	0,985						

Fonte: autor

9.8 AVALIAÇÃO DOS ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS NO DESENVOLVIMENTO DA LIPODISTROFIA

Foi observado que ao longo do tempo houve um aumento das ORs para a combinação dos esquemas antirretrovirais (ITRN + PI) e (ITRN + INTRNN) nas visitas (1^a, 2^a e 3^a), revelando um aumento na magnitude da associação com o

desenvolvimento da lipodistrofia com o passar do tempo. No entanto, a associação foi estatisticamente significativa apenas para a combinação (ITRN + INTRNN) do modelo não ajustado (tabela 14).

Embora possa haver uma associação entre o tratamento antirretroviral e o desenvolvimento da lipodistrofia, também há desenvolvimento da lipodistrofia em pacientes que nunca fizeram uso do tratamento antirretroviral (tabela 15).

Tabela 14 - Associação entre os regimes de tratamento antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA observadas nas reavaliações: ajustado ou não por fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.

Tratamento em cada reavaliação	Lipodistrofia				OR	Não Ajustado			Ajustado		
	Sim		Não			IC 95%	p-valor	OR	p-valor		
	N	%	N	%						Inf	Sup
Lipodistrofia em											
Primeira Reavaliação ¹	Não Tratados	83	37,90	136	62,10	1,00				1,00	
	Apenas uma classe	10	32,26	21	67,74	0,78	0,34	1,70	0,5438	0,61	0,3231
	ITRN + IP	99	37,22	167	62,78	0,97	0,67	1,41	0,8774	1,00	0,9991
	ITRN + ITRNN	94	45,85	111	54,15	1,39	0,94	2,05	0,0974	1,54	0,1105
	Múltiplas Classes	11	40,74	16	59,26	1,13	0,49	2,52	0,7745	0,96	0,9279
Lipodistrofia em											
Segunda Reavaliação ¹	Não Tratados	67	52,76	60	47,24	1,00				1,00	
	Apenas uma classe	12	46,15	14	53,85	0,77	0,32	1,79	0,5401	0,88	0,8232
	ITRN + IP	171	60,42	112	39,58	1,37	0,90	2,09	0,1463	1,39	0,2890
	ITRN + ITRNN	123	64,06	69	35,94	1,60	1,01	2,52	0,0446	1,51	0,2045
	Múltiplas Classes	8	47,06	9	52,94	0,80	0,28	2,21	0,6593	0,60	0,4358
Lipodistrofia em											
Terceira Reavaliação ¹	Não Tratados	52	61,90	32	38,10	1,00				1,00	
	Apenas uma classe	15	53,85	12	46,15	0,72	0,29	1,76	0,4645	0,44	0,1813
	ITRN + IP	159	70,78	64	29,22	1,49	0,87	2,52	0,1385	1,63	0,2026
	ITRN + ITRNN	118	76,35	35	23,65	1,99	1,11	3,56	0,0206	1,91	0,1113
	Múltiplas Classes	8	50,00	7	50,00	0,62	0,19	1,95	0,4024	0,61	0,5046

Fonte: autor

Os p-valores dos β_2 vs β_3 : 0,0592; 0,4231; 0,2385 para a primeira, segunda e Terceira reavaliação respectivamente e para os modelos não ajustados.

¹Ajustado por Idade, sexo e duração da infecção do HIV;

Tabela 15 - Associação entre o tratamento antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA: ajustado ou não por fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.

Tratamento em cada reavaliação	Lipodistrofia				OR	Não Ajustado		p-valor	Ajustado	
	Sim		Não			IC 95%			OR	p-valor
	N	%	N	%		Inf	Sup			
Lipodistrofia em										
Coorte LD	TARV¹									
	Não	109	77,30	32	22,70	1,00				1,00
	Sim	433	77,60	125	22,40	1,02	0,65	1,57	0,9405	1,16 0,6715
Lipodistrofia em										
Coorte LD	TARV²									
	Não	89	73,55	32	26,45	1,00				1,00
	Sim	449	78,77	121	21,23	1,33	0,84	2,08	0,2103	1,53 0,2265

Fonte: autor

Ajustado por Idade, sexo, doenças oportunistas e duração da infecção do HIV;

¹TARV Tratamento antirretroviral observado na visita corrente;

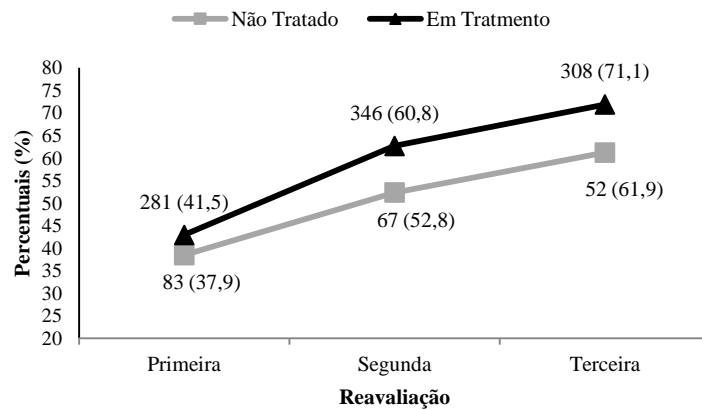
²TARV Tratamento antirretroviral observado na visita posterior;

9.9 EVOLUÇÃO DA LIPODISTROFIA AO LONGO DO TEMPO EM INDIVÍDUOS NÃO TRATADOS E EM TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAIS

Durante todo o acompanhamento da coorte, observou-se o desenvolvimento da lipodistrofia tanto entre os pacientes que estavam sob tratamento antirretroviral como também entre os pacientes que não faziam uso do tratamento antirretroviral. No entanto, apesar da prevalência no grupo que estava fazendo uso de tratamento antirretroviral ser mais elevada do que no grupo sem tratamento, observou-se não haver significância estatística quando comparados os dois grupos (OR=1,02; p-valor = 0,9405). Isso demonstra que o desenvolvimento de lipodistrofia nos dois grupos é similar, apesar de os tratados apresentarem uma frequência mais elevada dos que estão sem tratamento (gráfico 1).

Gráfico 1 – Prevalência do desenvolvimento da lipodistrofia segundo tratamento antirretroviral em uma coorte de PVHA observadas nas reavaliações, Pernambuco, 2007 a 2012.

PREVALENCIA DE LIPODISTROFIA



Fonte: autor

9.10 AVALIAÇÃO DAS CLASSES LATENTES DOS ESQUEMAS E DAS DROGAS ANTIRRETROVIRAIS E A ASSOCIAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DA LIPODISTROFIA

Na análise univariada, observou-se apenas associação da classe latente mudança de classe com o desenvolvimento da lipodistrofia (tabela 16). Ao ajustar a variável latente “combinações dos esquemas antirretrovirais!” pelo os fatores de confusão sexo e idade, observou-se associação com o desenvolvimento da lipodistrofia de todas as classes latentes. Entre os fatores de confusão, observou-se significância estatística e associação da idade com o desenvolvimento da lipodistrofia, mostrando um risco de 1,56 para os indivíduos com idade inferior a 40 anos (tabela 17).

No entanto, ao ajustar a variável latente pelos demais fatores de confusão, observou-se uma associação das classes latentes “ITRN + ITRNN” e “mudança de classe” com o desenvolvimento da lipodistrofia. Entre os fatores de confusão, a idade, sexo, AIDS e diabetes apresentaram associação com desenvolvimento da lipodistrofia (tabela 18).

No modelo ajustado pelos fatores de confusão, a idade, sexo e duração da infecção do HIV, observou-se uma associação do desenvolvimento da lipodistrofia com todas as combinação do esquema de droga da trajetória, exceto a trajetória 5 (no momento do diagnóstico da lipodistrofia), sendo estatisticamente significantes

para as classes latentes (3TC+AZT+NVP e 3TC+TDF+EFV), trajetórias 1 e 4, respectivamente (tabela 19).

Na análise do desenvolvimento da lipodistrofia utilizando somente os indivíduos em tratamento antirretrovirais, observou-se não existir significância estatística entre as comparações das combinações das drogas antirretrovirais. No entanto, as ORs nos resultados sugerem um possível fator de proteção do antirretroviral efavirenz (EFV) em relação aos demais antirretrovirais e um possível fator de risco da stavudina (d4T) em relação à zidovudina (AZT) (tabela 20) .

Tabela 16 - Análise das classes latentes: associação entre os esquemas de antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA, Pernambuco, 2007 a 2012.

Modelo Estatístico Univariado	Lipodistrofia				OR	IC 95%		p-valor	
	Sim		Não			Inf	Sup		
	N	%	N	%					
Lipodistrofia em Classes									
Não Tratados									
	79	71,17	32	28,83	1,000				
Combinação das Classes	ITRN + IP Traj.- 1	142	76,76	43	23,24	1,435	0,855	2,217	0,1720
	ITRN + ITRNN Traj.- 2	152	77,16	45	22,84	1,529	0,915	2,354	0,1050
	Mudança de Classe Traj.- 4	165	83,33	33	16,67	2,156	1,256	3,393	0,0050

Fonte: autor

Tabela 17 - Análise das classes latentes: associação entre os esquemas de antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA: ajustado pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.

Modelo Estatístico	OR	IC 95%		p-valor	
		Inf	Sup		
Lipodistrofia em Classes					
Não Tratados					
	1,000				
Combinação das Classes	ITRN + IP Trajetória - 1	1,591	0,936	2,483	0,0860
	ITRN + ITRNN Trajetória - 2	1,749	1,040	2,706	0,0350
	Mudança de Classe Trajetória - 4	2,292	1,316	3,651	0,0030
FC	SEXO (Masculino)	0,770	0,529	1,054	0,1700
	Idade (> 40 anos)	0,639	0,446	0,865	0,0150

Fonte: autor

O modelo foi ajustado pelos fatores de confusão (FC) sexo e idade

Tabela 18 - Análise das classes latentes: associação entre os esquemas de antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA: ajustado pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.

Modelo Estatístico	OR	IC 95%		p-valor	
		Inf	Sup		
Lipodistrofia em Classes					
Não Tratados					
Combinação das Classes	1,000				
	ITRN + IP Trajetória - 1	1,544	0,950	2,508	0,1410
	ITRN + ITRNN Trajetória - 2	1,711	1,070	2,735	0,0600
Mudança de Classe Trajetória - 4	2,272	1,399	3,689	0,0050	

Fatores de Confusão	Sexo (Masculino)	0,756	0,543	1,053	0,1650
	Idade (> 40 anos)	0,659	0,475	0,914	0,0360
	Aids (sim)	1,964	1,187	3,248	0,0270
	Doenças Oportunistas (sim)	2,677	1,866	3,841	0,0000
	Duração da infecção do HIV (≤ 3 anos)	1,162	0,814	1,660	0,4880
	IMC (> 18.5 < 24.9 Kg/H ²)	1,077	0,805	1,442	0,6740
	IMC (≥ 25 Kg/H ²)	1,183	0,957	1,463	0,1920
	Diabetes (sim)	1,751	1,064	2,880	0,0640
	Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl)	0,962	0,676	1,367	0,8550
	Colesterol LDL (≥ 100 mg/dl)	0,950	0,641	1,406	0,8290
Colesterol Total (≥ 200 mg/dl)	0,761	0,482	1,199	0,3220	

Fonte: autor

β_1 ; β_2 / β_1 ; β_4 / β_2 ; β_4 There were p-values > 0.05 in all models

O modelo foi ajustado pelas variáveis de confundimento segundo modelo estatístico teórico

Tabela 19 - Análise das classes latentes: associação entre as combinações das drogas antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA: ajustado ou não pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.

Modelo Estatístico	Lipodistrofia				Não Ajustada				Ajustada			
	Sim		Não		OR	IC 95%		P-Valor	OR	IC 95%		P-Valor
	N	%	N	%		Inf	Sup			Inf	Sup	
Lipodistrofia em Drogas												
Sem Tratamento	89	73,55	32	26,45	1,000				1,000			
3TC+AZT+NVP Traj.-1	32	80,00	8	20,00	1,548	0,749	3,200	0,3220	3,073	1,160	8,143	0,0580
3TC+AZT+ATV Traj.-2	50	76,92	15	23,08	1,290	0,721	2,309	0,4710	1,856	0,850	4,052	0,1930
3TC+AZT+LPV/r Traj.-3	73	79,35	19	20,65	1,487	0,873	2,534	0,2200	1,832	0,915	3,667	0,1520
3TC+TDF+EFV Traj.-4	90	83,33	18	16,67	1,935	1,135	3,300	0,0420	2,443	1,252	4,766	0,0280
3TC+AZT+EFV Traj.-5	141	73,82	50	26,18	1,092	0,716	1,664	0,7320	1,286	0,725	2,282	0,4700
3TC+d4T+EFV Traj.-6	34	82,93	7	17,07	1,880	0,883	4,001	0,1690	2,463	0,967	6,277	0,1130
Iniciou/mudou TARV Traj.-7	29	87,88	4	12,12	2,806	1,102	7,148	0,0690	2,968	0,754	11,694	0,1920

Fonte: autor

Ajustado pela Duração da infecção do HIV, Sexo e idade, p-valor 0,0780, 0,2020 e **0,0170** respectivamente.

Tabela 20 - Análise da associação entre as combinações das drogas antirretrovirais e o desenvolvimento da lipodistrofia em uma coorte de PVHA em uso de antirretrovirais: ajustado ou não pelos fatores de confusão, Pernambuco, 2007 a 2012.

Modelo Estatístico	Lipodistrofia				OR	Não Ajustado		p-valor	Ajustado		p-valor	
	Sim		Não			IC 95%	p-valor		OR	IC 95%		
	N	%	N	%						Inf		Sup
Lipodistrofia em Antirretrovirais												
3TC+AZT+LPV/r _{Traj 3}	73	79,35	19	20,65	1,00					1,00		
3TC+AZT+EFV _{Traj 5}	141	73,82	50	26,18	0,73	0,40	1,32	0,3116	0,69	0,34	1,35	0,2935
3TC+AZT+ATV _{Traj 2}	50	76,92	15	23,08	1,00					1,00		
3TC+AZT+EFV _{Traj 5}	141	73,82	50	26,18	0,85	0,43	1,61	0,6200	0,59	0,26	1,29	0,2004
Sem EFV _{Traj 1 + 2 + 3}	155	78,68	42	21,32	1,00					1,00		
Com EFV _{Traj 4 + 5 + 6}	265	77,94	75	22,06	0,96	0,62	1,46	0,8415	0,84	0,51	1,36	0,4847
3TC+EFV+TDF _{Traj 4}	90	83,33	18	16,67	1,00					1,00		
3TC+EFV+d4T _{Traj 6}	34	82,93	7	17,07	0,97	0,39	2,68	0,9527	0,97	0,31	3,32	0,9558
3TC+EFV+AZT _{Traj 5}	141	73,82	50	26,18	1,00					1,00		
3TC+EFV+d4T _{Traj 6}	34	82,93	7	17,07	1,72	0,76	4,46	0,2233	2,24	0,85	6,72	0,1206

Fonte: autor

Ajustado pela Duração da infecção do HIV, Sexo e idade.

9.11 AVALIAÇÃO DA AMOSTRA QUANTO A ASSOCIAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DA LIPODISTROFIA

Nos indivíduos acompanhados durante toda a coorte (699), observou-se que as características das variáveis permaneceram as mesmas da amostra inicial (912). A análise demonstrou que a saída dos 213 indivíduos acarretou pequenas mudanças nos percentuais sem ocasionar influência nas características da amostra final da coorte e que os 699 indivíduos que permaneceram na coorte são representativos de toda a coorte acompanhada neste estudo (tabela 21).

Tabela 21 - Avaliação da amostra, segundo dados biológicos, do HIV e marcadores biológicos, informações na avaliação basal e no momento do desenvolvimento da lipodistrofia ou na terceira reavaliação em uma coorte de PVHA, Pernambuco, 2007 a 2012.

Variáveis	Avaliação Basal			
	Amostra Seleccionada ¹ (912)		Coorte ² (699)	
	N	%	N	%
Idade				*
≤ 40 Anos	521	57,13	392	56,08
> 40 anos	391	42,87	307	43,92
Sexo				*
Feminino	366	40,13	293	41,92
Masculino	546	59,87	406	58,08
IMC (Kg/H²)				*
≤ 18,5	88	9,65	61	8,73
> 18,5 < 24,9	534	58,55	407	58,23
≥ 25	290	31,80	231	33,05
TARV				*
Não	349	38,27	259	37,05
Sim	563	61,73	440	62,95
Aids				*
Não	106	11,90	72	10,40
Sim	785	88,10	620	89,60
Doença Oportunista				*
Não	498	54,79	394	56,45
Sim	411	45,21	304	43,55
Duração da infecção do HIV				*
> 3 anos	346	53,40	270	52,94
≤ 3 anos	302	46,60	240	47,06
CD4 Nadir				*
> 50 Células	756	83,63	581	83,60
≤ 50 Células	148	16,37	114	16,40
Diabetes / Hiperglicemia				*
Não	773	85,13	590	84,77
Sim	135	14,87	106	15,23
Hipertrigliceridemia				*
< 150 mg/dl	448	57,00	354	57,75
≥ 150 mg/dl	338	43,00	259	42,25
Colesterol LDL				*
< 100 mg/dl	363	53,94	283	53,30
≥ 100 mg/dl	310	46,06	248	46,70
Colesterol Total				*
< 200 mg/dl	593	75,25	459	74,76
≥ 200 mg/dl	195	24,75	155	25,24

Fonte: autor

* qui-quadrado p-valor > 0,05;

¹ Indivíduos que permaneceram após exclusão;

² Indivíduos que permaneceram durante todo o acompanhamento da coorte com valores avaliados durante o exame basal;

10 DISCUSSÃO

10.1 CD4 E CARGA VIRAL (IMUNOLÓGICA E VIROLÓGICA)

As trajetórias das variáveis latentes CD4 “déficit imunológico temporário” e “déficit imunológico mantido” e Carga viral “carga viral alta” mostraram associação com o desenvolvimento de lipodistrofia na análise univariada, permanecendo associadas quando controladas pelos fatores de confusão apenas as trajetórias “déficit imunológico mantido” (OR=3,06; p=0,095) e “carga viral alta” sustentável (OR=4,14; p=0,034). As variáveis compostas proxy da “reconstituição imunológica” (OR=3,30; p=0,110) e da “imunodeficiência” (OR=2,20; p=0,301) apresentaram uma forte associação com o desenvolvimento da lipodistrofia, apesar do amplo intervalo de confiança. Ao agrupar as duas últimas variáveis em uma categoria e comparar com as outras trajetórias, também encontramos uma associação forte (OR = 2,75; p = 0,060) com o desenvolvimento de lipodistrofia.

A lipodistrofia vem sendo relatada por mais de uma década na literatura médica em PVHA e a prevalência encontrada no presente estudo foi próxima àquelas dos primeiros relatos (CARR et al., 1999; SAINT-MARC et al., 2000). Ao final do acompanhamento da coorte, foi observada uma prevalência bastante elevada entre os indivíduos. Prevalência que pode estar refletindo a sensibilidade do questionário ou não. Gelenske et al (2010) utilizaram o mesmo questionário em um subgrupo desta coorte e observaram uma prevalência aproximadamente de 55%, inferior a encontrada neste estudo.

Observou-se que, além da falta de consenso na definição da síndrome, outras possíveis influências seriam sexo, idade e duração da terapia antirretroviral (CARR et al., 2000). É plausível admitir que a sensibilidade da mulher em observar as mudanças ocorridas no corpo possa contribuir para o relato do aparecimento de casos, aumentando, assim, a prevalência neste estudo, uma vez que a prevalência entre as mulheres foi mais elevada do que entre os homens.

Gelenske et al (2010) observaram que um total de 34,3% de sua amostra era de mulheres, ao passo que no presente estudo observou-se aproximadamente 42%.

Neste estudo, a prevalência da lipodistrofia no primeiro retorno após a avaliação basal da coorte foi 40,6%, chegando, no terceiro retorno, a 77,54%. Essa variação corrobora os achados de outros autores nos quais foram observadas

prevalências que variavam de 20% a 80% (BONNET, 2010; CARR et al., 1999; CARR; COOPER, 2000; GELENSKE et al., 2010; SAFRIN; GRUNFELD, 1999; SAINT-MARC et al., 2000).

Das pessoas que desenvolveram lipodistrofia, 91% apresentaram o diagnóstico de AIDS, 35% com IMC igual ou acima A 25 Kg/H² (sobrepeso), 56,8% eram do sexo masculino, 58% tinham idade inferior a 40 anos (adultos jovens) e média de idade de 38,7 anos, 45% apresentaram pelo menos um diagnóstico de doença oportunista em algum momento do acompanhamento, 15,9% apresentaram diagnóstico de diabetes, a maioria não apresentava problemas de triglicédeos e colesterol no momento do exame basal.

Diferentemente de outros estudos, na nossa amostra observou-se que o desenvolvimento da síndrome era mais predominante entres os indivíduos adultos jovens e a prevalência do desenvolvimento da síndrome desenvolvida pelas mulheres foi superior aos descritos em alguns estudos (SEMINARI et al., 2002; VILADES et al., 2014), apesar dos homens serem em maior quantidade do que as mulheres entre os indivíduos que desenvolveram a síndrome no nosso estudo. O que também chama atenção na amostra é a alta prevalência de AIDS entre os indivíduos que desenvolveram lipodistrofia. Assim, destaca-se que tanto o diagnóstico de AIDS quanto a presença de doença oportunista refletem uma inflamação nesses indivíduos, possivelmente contribuindo para o aumento da prevalência da lipodistrofia.

Além do mais, um estudo revelou que marcadores inflamatórios em indivíduos que iniciaram tratamento antirretroviral resultavam num aumento no risco de desenvolvimento de diabetes, sugerindo que seria devido a uma inflamação sistêmica em indivíduos HIV positivo (BROWN et al., 2010).

Nos últimos anos, o interesse pela utilização das análises de equações estruturais latentes tem crescido em diversos campos do conhecimento, pois a técnica, que era apenas conhecida nas áreas sociais, está ganhando força entre os epidemiologistas (AMORIM et al., 2010). Não diferentemente, utilizou-se aqui uma abordagem com a análise de classes latentes que faz parte da família estatística dos modelos de equações estruturais. Para isso, o CD4 foi testado com pontos de cortes em 100, 200 e 350 células. Os modelos baseados no ponto de corte em 100 células apresentaram probabilidades incondicionais com baixos valores, o que representa poucos indivíduos classificados em uma determinada trajetória da variável latente,

fato que poderá ocasionar uma redução do poder de análise. Jung e Wickrama (2008) sugerem que a probabilidade incondicional não seja $< 1\%$. Ao analisar os modelos com ponto de corte em 200 e 350 células, estes mostraram resultados semelhantes, sugerindo um modelo adequado com três trajetórias. Os critérios de informação (AIC, BIC e BIC ajustado) apresentaram pequenas diferenças na variação desses valores quando comparados às trajetórias 2, 3 e 4, observados nos modelos para os diferentes pontos de corte (200 e 350 células).

O processo de análise foi repetido para os diferentes pontos de cortes na classificação do CD4. Portanto, o modelo com ponto de corte em 200 células apresentou valores mais baixos nos critérios de informação (AIC, BIC e BIC ajustado), como também um valor mais elevado da entropia quando comparado com o modelo com ponto de corte em 350 células. Na análise das trajetórias do modelo com ponto de corte em 200 células, observou-se que os critérios de informação da trajetória 3 apresentam valores discretamente mais elevados do que os da trajetória 2, como também o teste estatístico BLRT ($p=0,6667$) mostra não haver diferenças entre os modelos. Além do mais, estudos mostraram que entre os critérios de informação e os testes estatísticos o BIC e o BLRT apresentaram bons resultados na decisão do modelo mais adequado (NYLUND et al., 2007; BERLIN et al., 2014). No entanto, a entropia da trajetória 3 está discriminando melhor o modelo, como também os testes estatísticos LMR-LR e VLMR-LR ($p < 0,05$) estão indicando que as trajetória do modelo com 3 trajetórias estão mais adequadas do que as trajetórias do modelo anterior. Para chegar ao modelo considerado ideal, observaram-se as recomendações segundo Jung e Wickrama (2008), Wang e Wang (2012).

Na análise utilizando os dados observados da carga viral, foram criados modelos com os valores brutos da carga viral e com o logaritmo da carga viral. Os modelos com os valores brutos se mostraram inapropriados e com problemas de convergência matemática algumas vezes. Observando os critérios de informação, pode-se observar que o modelo com três trajetórias apresenta um bom ajuste. Embora o modelo com quatro trajetórias apresente um menor valor para entropia quando comprado com o modelo anterior, os critérios de informação (AIC, BIC e BIC ajustado) e os testes estatísticos (BLRT, LMR-LR e VLMR-LR) sugeriram que as trajetórias e o modelo continuam evoluindo, mostrando, assim, que o modelo com quatro trajetórias estaria bem ajustado. Embora a escolha do modelo não tenha apresentado o valor máximo observado para a entropia, buscou-se analisar o

conjunto dos critérios de informação e os testes estáticos, observando as recomendações propostas pelos autores Jung e Wickrama (2008), Wang e Wang (2012).

Quando a síndrome começou a ser descrita, não foi encontrada associação com o CD4 e nem com a carga viral (CARR et al., 1998). Carr et al. (2003) descreveram achados de outros autores que encontraram associação de outras variáveis com a ocorrência de lipodistrofia. Para esses autores, a associação da contagem dos linfócitos T CD4⁺ e da carga viral com o desenvolvimento da lipodistrofia ainda não estaria clara. No entanto, Gelenske et al. (2010), em um estudo de caso controle, encontraram achados semelhantes a uma coorte (MARTINEZ et al., 2001) e a um estudo recente de corte transversal (VILADES et al., 2014), mostrando uma associação entre a contagem dos linfócitos T CD4⁺ e a lipodistrofia. Nesse último estudo na era pós TARV, foram encontradas contagens médias de CD4 mais altas em indivíduos que desenvolveram a lipodistrofia, comparadas com aqueles que não desenvolveram a síndrome.

Diferentemente daqueles estudos que encontraram associação da lipodistrofia com contagens altas de CD4, a análise utilizando-se o comportamento da trajetória “déficit imunológico temporário” (baixa contagem de CD4) apresentou significância estatística na análise univariada. Ao final do acompanhamento, os indivíduos classificados na trajetória citada apresentaram contagem dos linfócitos T CD4⁺ elevada, o que aproxima os resultados encontrados neste estudo aos de outros autores (MARTINEZ et al., 2001; GELENSKE et al., 2010; VILADES et al., 2014).

O baixo número de contagem dos linfócitos T CD4⁺ no início do estudo e sua elevação ao longo do tempo revela que o modelo de análise, possivelmente, apresenta uma maior sensibilidade, captando a mudança e o comportamento do CD4 ao longo do tempo, o que os outros estudos não fizeram devido à técnica estatística aplicada.

Outro resultado importante a ser evidenciado neste estudo é a associação entre as trajetórias “déficit imunológico mantido” e “déficit imunológico temporário” com o desenvolvimento de lipodistrofia na análise univariada, adotando como referência os indivíduos que mantiveram a contagem dos linfócitos T CD4⁺ alto durante todo o acompanhamento da coorte “sem déficit imunológico”. Possivelmente essas trajetórias estão envolvidas em um processo inflamatório e que levaria o indivíduo a dois diferentes status de saúde. O “déficit imunológico mantido” estaria

presente na imunodeficiência que ocorre em indivíduos fazendo uso ou não de antirretrovirais, enquanto o déficit imunológico temporário estaria presente na reconstituição imunológica e ocorreria apenas em indivíduos em uso de tratamento antirretroviral. No entanto, a análise isolada mostra que as classes latentes estão levando ao desenvolvimento da lipodistrofia, demonstrando que estão presentes nos diferentes status imunológicos desses indivíduos. Essas trajetórias estariam levando ao desenvolvimento da síndrome, possivelmente ocasionado pela inflamação.

Já os indivíduos que mantiveram os níveis de contagem dos linfócitos T CD4⁺ baixo durante todo o acompanhamento desta coorte – “déficit imunológico mantido” –, provavelmente estavam apresentando esse comportamento devido à falta de controle da viremia por falha ou TARV irregular. A comparação com os resultados descritos na literatura fica restrita porque nos demais estudos (CARR et al., 2003; GELENSKE et al., 2010; VILADES et al., 2014) foram consideradas para as avaliações da contagem dos linfócitos T CD4⁺ e carga viral a média ou mediana das contagens.

Em relação à contagem dos linfócitos T CD4⁺, os estudos não fizeram diferença entre os pacientes que passaram o tempo todo com baixa contagem dos linfócitos T CD4⁺ daqueles indivíduos que tinham baixa contagem dos linfócitos T CD4⁺ no início da coorte e foram aumentando com o passar do tempo. Da mesma forma, não foi considerada a evolução da carga viral e, com isso, os comportamentos de aumento ou declínio que ocorreram ao longo do tempo não foram avaliados nas análises realizadas por outros autores. A abordagem metodológica adotada neste estudo foi diferente dos demais estudos que não previram um comportamento dinâmico na contagem das células do CD4⁺ e/ou da carga viral. Além disso, permitiu identificar padrões de resposta virológica e imunológica susceptível de ser associada à lipodistrofia. Os nossos resultados sugerem que a reconstituição imunológica e a imunodeficiência estão associadas com lipodistrofia e que o processo subjacente a esses dois mecanismos é a inflamação, que possivelmente é responsável pelo desenvolvimento da síndrome. Alguns autores referem que uma “resposta excessiva” da terapia possivelmente estaria associada com a inflamação dos tecidos ocasionada pelo patógeno (FRENCH et al., 2000; FRENCH, 2007; LUETKEMEYER et al., 2011). Provavelmente, nesta coorte, alguns indivíduos que estão vivenciando a reconstituição imunológica estariam apresentando uma “resposta excessiva” da

terapia, o que pode explicar a associação da trajetória “déficit imunológico temporário” e o desenvolvimento da lipodistrofia neste estudo.

Vilades et al. (2014) destacam que os indivíduos com lipodistrofia apresentam os marcadores bioquímicos LPS e LBP correlacionados positivamente com a carga viral e negativamente o CD4, sugerindo que tal fato seria devido a um reflexo de inflamação e de ativação da imunidade nesses indivíduos. Ao analisar as trajetórias do CD4 controlado pelos fatores de confusão, observou-se que a trajetória “déficit imunológico mantido” foi associada com desenvolvimento da lipodistrofia. Essa trajetória estaria expressando nos indivíduos uma possível imunodeficiência, podendo representar a presença de uma resposta inflamatória padrão (FRENCH, 2007) aumentando, talvez, a chance de desenvolvimento da síndrome.

Na análise univariada da variável latente “comportamento viral”, quando avaliadas as classes latentes (trajetórias), observou-se que apenas a trajetória representando o nível de carga viral alta ao longo do tempo na coorte – “carga viral alta” – apresentou associação com o desenvolvimento da lipodistrofia, com um valor de p limítrofe. Tornou-se significativo após ajuste pelos fatores de confusão, aumentando também a magnitude da força de associação, comportamento que, possivelmente, estaria refletindo a falta de controle da viremia por falha ou uso de TARV irregular (FRENCH, 2009).

Ao considerar as variáveis “ter AIDS” e “ter histórico de doença oportunista” no modelo teórico entre os fatores de confusão, buscou-se, como objetivo, mensurar indiretamente a inflamação, pois é de se supor que esses indivíduos apresentariam mais inflamação (doença pelo HIV “imunodeficiência”). Talvez parte desse mecanismo também esteja refletindo um processo da inflamação do HIV/AIDS ocasionado, possivelmente, por algum tipo de falha em relação à TARV, ao patógeno ou a ambos (BARIL et al., 2005). Baril et al. (2005) também destacam que a longa duração da infecção do HIV em conjunto com a carga viral alta sustentável e baixa contagem de contagem dos linfócitos T CD4⁺ estão altamente relacionados no desenvolvimento da lipodistrofia.

Na análise do modelo no qual as variáveis latentes referentes ao estado imunológico “CD4” e ao comportamento viral “carga viral” (IC=0,93-8,24) foram analisadas ao mesmo tempo e controlado pelos fatores de confusão, comparado com o modelo que contém apenas a variável latente “comportamento viral” (IC=1,09-9,15) controlada pelos fatores de confusão, observou-se que os resultados são

semelhantes em relação à trajetória “carga viral alta”, pois os intervalos de confiança dos dois modelos estão sobrepostos. A trajetória “carga viral alta” representa os indivíduos que apresentaram a viremia alta ao longo da coorte. Nesse caso, a TARV estaria atuando no CD4 “sem déficit imunológico” e/ou “déficit imunológico temporário” e estaria falhando na redução da carga viral. Dessa forma, possivelmente estaria apresentando um processo inflamatório mais intenso do que as demais combinações entre as trajetórias “sem déficit imunológico” e/ou “déficit imunológico temporário” com as demais classes latentes da variável comportamento viral. Assim, o modelo, possivelmente, estaria captando um comportamento não observado e/ou uma variável mediadora que seria comum ao CD4 e à carga viral e estariam mensurando a mesma coisa no modelo estatístico.

A técnica utilizada neste estudo permitiu observar as trajetórias das variáveis latentes “estado imunológico” e “comportamento viral” ao longo do tempo e criar as variáveis compostas “reconstituição imune” e “imunodeficiência”. Observou-se uma forte associação da “reconstituição imune” com a lipodistrofia nos indivíduos que faziam uso de TARV. No entanto, não houve significância estatística em função de um amplo intervalo de confiança, demonstrando com esse comportamento que se trata de um evento raro, necessitando um tamanho de amostra maior.

Mesmo com a limitação do estudo em relação ao tamanho da amostra, o resultado sugere que as alterações de acúmulo de gorduras ocorridas nesses indivíduos estejam associadas à resposta imunológica (elevação da contagem dos linfócitos T CD4⁺) ao longo do tempo. Processo semelhante também estaria ocorrendo com a redução da carga viral (resposta virológica), quando ambos ocorrem ao mesmo tempo. Vilades et al. (2014) destacam que os indivíduos com lipodistrofia apresentaram níveis de lipopolysaccharide (LPS) e lipopolysaccharide binding protein (LBP) correlacionados positivamente com a carga viral pré-TARV e negativamente com o CD4, sugerindo que tal fato seria devido ao reflexo do alto grau de inflamação e de ativação da imunidade nesses indivíduos.

Assumindo a definição da reconstituição imune adotada no nosso estudo, pode-se dizer que nos resultados de (VILADES et al., 2014) o desenvolvimento da lipodistrofia estaria ocorrendo na presença de uma reconstituição imunológica apresentada por esses indivíduos. Resultado que corrobora os nossos achados, apesar de as trajetórias que levaram a classificação das variáveis “reconstituição imune” e “imunodeficiência” terem comportamentos divergentes. Não se deve

descartar a possibilidade da existência de um padrão que reflita uma variável não observada que seria comum à reconstituição imune e à imunodeficiência (FRENCH, 2007; DUBÉ et al., 2010) e estaria representando um papel importante no desenvolvimento da lipodistrofia.

Neste estudo, ao agrupar os indivíduos que foram classificados com a imunodeficiência e a reconstituição imune em um mesmo grupo, leva a admitir a existência de uma resposta inflamatória padrão aos dois grupos (FRENCH, 2007) e ambos estariam associadas à lipodistrofia conforme foi sugerido por Vilades et al. (2014). Assim, observou-se que a força de associação continua forte com o desenvolvimento da lipodistrofia e esta apresentou uma significância limítrofe.

Ao considerar que a reconstituição imunológica em excesso e a imunodeficiência, provavelmente, representariam a resposta inflamatória padrão (FRENCH, 2007) dessa forma, a inflamação proveniente da reconstituição imunológica e da imunodeficiência estaria representada nessa variável no desenvolvimento da lipodistrofia.

French (2009) relaciona a supressão dos níveis de carga viral e o aumento no número de células T CD4⁺ associados à doença de reconstituição imunológica. Comportamento virológico e imunológico que, aparentemente, estaria apresentando uma melhora do paciente, porém, na realidade, estaria expressando uma inflamação.

O mesmo autor também relata que os altos níveis de carga viral e os baixos números da contagem de células T CD4⁺ estão associados à doença de imunodeficiência, que consta em sua definição a inflamação, persistência das contagens do número das células do CD4 baixo e a carga viral alta. Estudos sugerem que a lipodistrofia pode ocorrer devido à inflamação ocasionada pela infecção (BARIL et al., 2005; MILLER et al., 2003) ou pela resposta à TARV (CARR et al., 1999). Porém, quando o desenvolvimento da lipodistrofia ocorre por causa da TARV, aconteceria em consequência de dois mecanismos de atuação: pelo efeito da toxicidade ou pela reconstituição imunológica (WHITE, 2001; LUETKEMEYER et al., 2011), enquanto a falha no tratamento antirretroviral, possivelmente, estaria ocasionando a imunodeficiência (FRENCH, 2007).

10.2 DROGAS E REGIMES ANTIRRETROVIRAIS

O presente estudo traz dois tipos de abordagem na análise das drogas e regimes antirretrovirais. Uma abordagem somente com dados observados foi utilizada na análise pontual em cada visita para avaliar o desenvolvimento da lipodistrofia, e outra abordagem utilizando classes latentes com/sem os potenciais fatores de confusão. Na análise das variáveis latentes, o modelo com três trajetórias mostrou-se adequado para a variável latente “combinação dos esquemas de tratamento antirretrovirais”, e o com sete trajetórias para a “combinação de drogas antirretrovirais”. Na análise com dados observados, notou-se não haver diferença no desenvolvimento de lipodistrofia entre os indivíduos tratados e não tratados.

Na análise da variável latente “combinação dos esquemas de tratamento antirretrovirais”, as trajetórias (ITRN+ITRNN e mudança de classe) mantiveram a associação estatística com o desenvolvimento de LD após ajuste pelos fatores de confusão. Na variável latente “combinação das drogas antirretrovirais”, observou-se associação e significância estatística nas trajetórias (3TC+TDF+EFV e iniciou/mudou TARV) com o desenvolvimento de LD. No entanto, após controlar pelos fatores de confusão, observou-se que a trajetória (3TC+AZT+NVP) apresentou uma forte associação com significância estatística, enquanto a trajetória “iniciou/mudou TARV” deixou de ser estatisticamente significativa, embora tenha mantido um valor elevado da OR .

Na avaliação das classes latentes que definiu a variável “combinação dos esquemas de tratamento antirretrovirais”, a entropia da trajetória 3 está discriminando bem o modelo, embora os testes estatísticos LMR-LR e VLMR-LR estejam indicando que as trajetórias do modelo posterior continuavam apresentando uma significância estatística, demonstrando, assim, que o modelo atual, possivelmente, estaria apresentando um melhor ajuste do que o modelo com 2 trajetórias. Para ratificar a escolha do modelo, observam-se as recomendações dos autores (NYLUND et al., 2007; JUNG; WICKRAMA, 2008; WANG; WANG, 2012). No entanto, os critérios de informação (BIC e BIC ajustado) já satisfaziam a escolha do modelo. Além disso, o modelo com 4 trajetórias apresentou uma classe latente com baixa probabilidade incondicional, o que inviabilizaria a avaliação do desenvolvimento da lipodistrofia.

A análise das classes latentes do uso de drogas individualmente revelou que, apesar de os modelos com 8 e 9 trajetórias terem apresentados alguns parâmetros que evoluíram mais do que os do modelo com sete trajetórias, esse último foi considerado ideal para a variável latente “combinação das drogas antirretrovirais”. Além dos fatores normalmente avaliados na decisão do modelo, também foi considerado o percentual da classificação dos indivíduos em cada classe latente. As baixas probabilidades incondicionais observadas em algumas trajetórias dos modelos com 8 e 9 trajetórias inviabilizariam a avaliação do desenvolvimento da lipodistrofia na análise multivariada. Na escolha do melhor modelo, buscou-se analisar o conjunto dos critérios de informação com os testes estáticos, observando as recomendações propostas pelos autores (NYLUND et al., 2007; JUNG; WICKRAMA, 2008; RAM; GRIMM, 2009; WANG; WANG, 2012), e extrair um resultado mais parcimonioso em virtude de algumas divergências observadas na aplicação de cada método de avaliação.

Os critérios de informação (AIC, BIC e BIC ajustado) apresentaram pequenas diferenças na variação desses valores quando comparados às trajetórias 7, 8 e 9. No entanto, a entropia do modelo com 7 trajetórias está discriminando bem, apesar de os testes estatísticos LMR-LR e VLMR-LR estarem indicando que as trajetórias posteriores continuavam apresentando uma significância estatística que possivelmente estaria refletindo um melhor ajuste do que o modelo anterior.

Nos nossos resultados, observou-se uma associação com significância estatística para a combinação dos regimes ITRN+ITRNN, tanto na análise dos dados observados quanto na análise da variável latente. Para o regime ITRN em estudos prévios, observou-se associação com o desenvolvimento da síndrome (MALLAL et al., 2000; GELENSKE et al., 2010). Da mesma forma, observou-se associação do ITRNN no desenvolvimento da lipoatrofia e da lipohipertrofia (HAUBRICH et al., 2009; BONNET, 2010). Dessa forma, nossos resultados estariam corroborando esses estudos prévios. Além do mais, no passado, ao ser sugerido que a classe IP estaria envolvida no desenvolvimento de LD, foram adotadas medidas para que houvesse substituição do regime IP para ITRNN (GALLANT et al., 2004).

Ao observar o comportamento do regime IP neste estudo, os resultados sugerem que, ao longo do tempo, esse regime estaria associado ao desenvolvimento da LD quando combinado com a classe ITRN, apesar da ausência de significância estatística. Foi descrito na literatura que a combinação do regime IP

com ITRN acelera drasticamente o processo de perda de gordura (MALLAL et al., 2000).

Apesar de não haver diferença no desenvolvimento da LD entre os indivíduos que faziam uso de tratamento antirretroviral com os que eram virgens de tratamento, observou-se que a prevalência no grupo de indivíduos que estavam fazendo uso de tratamento antirretroviral era mais elevada do que no grupo sem tratamento. A lipodistrofia não foi relatada nos estudos do período pré-TARV ou porque os portadores de HIV/AIDS não sobreviviam tempo suficiente para que fosse observado o desenvolvimento dessa síndrome (THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2008; HARRISON et al., 2010), ou porque nos indivíduos que sobreviviam maior tempo esse fenômeno passou despercebido (MARINS et al., 2003). Além disso, a toxicidade causada pelos ITRNs (primeiro regime utilizado no tratamento de HIV/AIDS) é lenta (MALLAL et al., 2000).

Com a introdução da TARV, os indivíduos passaram a viver mais tempo (PALELLA et al., 1998; MARINS et al., 2003) e os estudos passaram a descrever o desenvolvimento de LD (CARR et al., 1998). Ressalte-se que a maioria dos estudos relacionados à LD foi realizada utilizando apenas indivíduos que faziam uso de antirretrovirais (CARR et al., 1998, 1999; MARTINEZ et al., 2001; GELENSKE et al., 2010). Apesar de a lipodistrofia estar relacionada à introdução da TARV, os nossos resultados sugerem que essa síndrome tem origem dupla, estando relacionada tanto à infecção pelo HIV em si como à TARV, conforme hipóteses em estudos prévios (MILLER et al., 2003; BARIL et al., 2005).

Apesar da descrição de LD em pacientes sem tratamento antirretroviral prévio já ter sido relatada em um número reduzido de estudos (MILLER et al., 2003), não encontramos na literatura pesquisada estudos que, como o nosso, fizessem a comparação entre os indivíduos em uso de TARV e os que eram virgens de tratamento antirretrovirais.

Na análise da variável latente “combinação dos esquemas de tratamento antirretroviral”, a associação da trajetória mudança de classe com o desenvolvimento da LD sugere o envolvimento de um possível processo inflamatório. Na trajetória “Mudança de classe” foram observadas três situações, os indivíduos que eram virgens de tratamento e iniciaram o tratamento antirretroviral, os indivíduos que já estavam em tratamento e, por algum motivo, tiveram que trocar e alguns indivíduos que faziam uso da monoterapia antirretroviral, que na análise de

classe latentes foi considerada com características próximas às duas situações citadas anteriormente. Nessas, possivelmente, a inflamação estaria envolvida, seja ela devido à reconstituição imunológica (FRENCH et al., 2000; FRENCH, 2007; LUETKEMEYER et al., 2011), à falha da TARV (FRENCH, 2007) ou devido a alterações mitocondriais (WHITE, 2001; BARIL et al., 2005) ocorridas pelo longo tempo de uso do regime de tratamento antirretroviral.

Nesta coorte, observou-se que nos indivíduos com mais de 40 anos representaram fator de proteção para o desenvolvimento da síndrome. Resultado que, aparentemente, difere da literatura na qual se encontrou associação com o desenvolvimento da LD em indivíduos mais velhos ou com o aumento da idade (MARTINEZ et al., 2001; HEATH et al., 2001; SEMINARI et al., 2002). No entanto, estratificando por TARV e duração da infecção pelo HIV, observou-se que o efeito protetor com idade > 40 anos (OR=0,30; IC=0,14-0,62; p=0,0015) ocorreu em apenas um subgrupo do nosso estudo. Subgrupo composto pelos indivíduos que estariam em uso de antirretrovirais e tiveram diagnóstico da infecção pelo HIV há menos de 3 anos. Possivelmente, esse achado pode ser explicado devido a esse subgrupo apresentar uma grande proporção (60%) de indivíduos mais jovens com alta prevalência de diagnóstico de AIDS (97,4%). Tal comportamento está refletindo o risco (OR=3,33; IC=1,61-7,14; p=0,0015) nos indivíduos mais jovens (\leq 40 anos) devido a um possível processo inflamatório.

Entre os fatores de confusão associados ao desenvolvimento da LD estão as variáveis “Diabetes”, “ter AIDS” e “ter histórico de doença oportunista”, que podem estar refletindo indiretamente uma possível inflamação. Marcadores inflamatórios estão associados ao risco de desenvolvimento de diabetes em pacientes infectados com HIV após 48 semanas do início do tratamento antirretroviral, sugerindo que a inflamação sistêmica pode contribuir para o desenvolvimento da diabetes entre os indivíduos infectados com HIV em uso de antirretrovirais (WALLI et al., 1998; BROWN et al., 2010). Ter AIDS e ter histórico de doença oportunista também estaria refletindo a inflamação por meio da longa duração da infecção do HIV em conjunto com a carga viral alta sustentável e baixa contagem de contagem dos linfócitos T CD4⁺, que estão altamente relacionados no desenvolvimento da lipodistrofia (BARIL et al., 2005).

Estudos encontraram resultados nos quais o sexo feminino foi apresentado como fator de risco (MARTINEZ et al., 2001; MUTIMURA et al., 2007; DRAGOVIĆ et

al., 2014). No entanto, ao analisar separadamente os pacientes que tinham perda de gordura, ganho de gordura e mista (ganho e perda de gordura ao mesmo tempo), Thiébaud et al. (2000) encontraram risco para sexo masculino em relação ao ganho ou perda de gordura e risco para o sexo feminino quando envolvia o desenvolvimento misto, enquanto Bogner et al., (2001) encontraram associação de desenvolvimento da LD associada com o sexo masculino, demonstrando, assim, a existência de controvérsias em relação ao sexo. Além disso, os riscos do desenvolvimento da LD entre homens e mulheres apresentaram diferenças (MARTINEZ et al., 2001; SEMINARI et al., 2002; DRAGOVIĆ et al., 2014).

Na análise da variável latente “combinação das drogas antirretrovirais”, a trajetória 7 “iniciou/mudou TARV” também pode estar refletindo o comportamento dos indivíduos que não estavam em tratamento antirretroviral e iniciaram, e dos indivíduos que trocaram de medicamentos ou faziam uso de um único antirretroviral. Situação semelhante a da trajetória “Mudança de classe” na qual, possivelmente, a inflamação estaria envolvida. Na análise, foi observado se o indivíduo começou o tratamento antirretroviral no exame basal e, para efeito de análise, a mudança do tratamento foi referenciada na reavaliação seguinte, e assim sucessivamente nas demais reavaliações. Dessa forma, procurou-se minimizar os possíveis vieses relacionados ao tempo que a TARV estaria atuando no desenvolvimento da lipodistrofia, uma vez que a reavaliação dos pacientes nessa coorte seria realizada a cada seis meses e que o tempo médio para o desenvolvimento da LD é 6 meses (FINKELSTEIN et al., 2015), podendo ocorrer no período de 4 a 12 meses após o início do tratamento antirretroviral.

Na análise das classes latentes, observou-se que a presença da lamivudina (3TC) foi identificada em todas as seis trajetórias vinculadas à presença do uso de antirretrovirais e relatou-se em um estudo no início das pesquisas sobre a lipodistrofia, sugerindo que a lamivudina estaria associada à perda de gorduras em pacientes infectados pelo HIV (GERVASONI et al., 1999). Fato que pode estar minimizando as diferenças entre as combinações. Além do mais, todos os antirretrovirais relatados nos resultados das classes latentes já foram descritos em estudos anteriores, bem como seus envolvimento com o desenvolvimento da LD.

Ao analisarmos os antirretrovirais pertencentes ao regime ITRNN, observou-se que eles estavam presentes nos achados de valores extremos para o risco do desenvolvimento da LD quando comparamos os indivíduos em tratamento aos

virgens de tratamento. Na análise univariada, observou-se a menor OR para o tratamento contendo a combinação dos antirretrovirais 3TC+AZT+EFV, ao passo que a maior OR foi para o tratamento com a combinação de 3TC+TDF+EFV, apresentando uma significância limítrofe ($p=0,0610$) ao comparar as ORs das combinações acima (tabela 14). Ainda na análise multivariada, a combinação de tratamento 3TC+AZT+EFV permaneceu apresentando a menor OR entre as combinações dos tratamentos antirretrovirais identificadas pelas trajetórias (tabela 14). Dessa forma, observou-se que o efavirenz em combinação com os antirretrovirais azidovudina e lamivudina acarreta o menor efeito no desenvolvimento da lipodistrofia entre as combinações identificadas pelas trajetórias e comparadas com os indivíduos virgens de tratamento antirretrovirais. Efeito esse que aparece em forma de proteção ao comparar apenas os indivíduos em tratamento (tabela 15). Ao comparar o **efavirenz (ITRNN)** com o **lopinavir/ritonavir (IP)**, considerando a base de tratamento os antirretrovirais 3TC+AZT e analisando apenas os indivíduos em uso de tratamentos antirretrovirais, observou-se não haver significância estatística. Resultado semelhante foi observado com o **atazanavir vs efavirenz** (tabela 15). Porém, os nossos resultados estariam convergindo com os resultados do estudo A5224s e divergindo do estudo A5142, uma vez que esse último encontrou associação do efavirenz no desenvolvimento da lipoatrofia (HAUBRICH et al., 2009; MCCOMSEY et al., 2011).

Ainda entre os antirretrovirais que fazem parte do regime ITRNN, destaca-se a nevirapina que, na análise da combinação dos antirretrovirais 3TC+AZT+NVP, apresentou-se bastante associada ao desenvolvimento da síndrome na análise multivariada controlado pelos fatores de confusão. Risco cujo valor foi duplicado em relação à análise univariada, demonstrando que os indivíduos com diagnóstico inferior a 3 anos, do sexo feminino e com menos de 40 anos estariam mais vulneráveis ao desenvolvimento da lipodistrofia ao serem submetidos ao tratamento antirretroviral contendo nevirapina.

A associação encontrada nos nossos resultados da combinação dos antirretrovirais contendo o TDF+3TC+EFV com o desenvolvimento da lipodistrofia ao comparar os indivíduos virgens de tratamento antirretroviral, aparentemente, estaria discordante dos descritos na literatura. Além do mais, observou-se um risco aumentado ao tratar-se de indivíduos com diagnóstico inferior a 3 anos, ser do sexo feminino e ter menos de 40 anos, uma vez que, na literatura, sugeriu-se que o TDF

estaria menos associado com o desenvolvimento da LD e a lipoatrofia (GALLANT et al., 2004; HAUBRICH et al., 2009).

No entanto, ao analisar apenas os indivíduos em uso de tratamento antirretrovirais, observou-se que, apesar de não haver significância estatística, observa-se indício no resultado de que o TDF não estaria associado com o desenvolvimento da LD. Resultado esse que é diferente do observado quando a referência na análise foram os indivíduos sem tratamento antirretroviral.

Já na trajetória com a combinação dos antirretrovirais 3TC+d4T+EFV, observou-se um possível envolvimento com o desenvolvimento da LD, apesar da ausência de significância estatística, possivelmente devido ao tamanho de amostra. No entanto, observou-se resultado semelhante ao estudo de Mallal et al. (2000) no qual observaram uma maior associação com a perda de gordura nos indivíduos em uso de d4T quando comparado com AZT.

A análise e comparação dos regimes que contêm ou não EFV revelam um possível fator de proteção nos indivíduos que faziam uso do EFV. Resultado já observado ao comparar as diversas trajetórias entre si. Mutimura et al. (2007) publicaram um estudo realizado em Ruanda na África no qual descrevem resultados próximos aos nossos achados. Os autores destacam em seus achados que indivíduos que faziam uso de regimes contendo EFV apresentaram menor risco do desenvolvimento da síndrome em relação aos que não faziam uso de regimes contendo EFV.

Apesar do fator de proteção do efavirenz sugerido neste estudo, ao analisarem-se apenas os indivíduos em uso de antirretrovirais, observa-se que, dependendo das combinações dos antirretrovirais, o antirretroviral efavirenz também está envolvido no desenvolvimento da lipodistrofia quando a referência são os indivíduos virgens de tratamento. Na literatura relatou-se que, além dos IPs, o antirretroviral efavirenz estaria envolvido no desenvolvimento de lipohipertrofia (BONNET, 2010).

A afirmativa “redução do tamanho da amostra reflete diretamente no poder de detecção da existência de diferenças no objeto estudo” (FEWTRELL et al., 2008) poderia influenciar na avaliação do desenvolvimento da lipodistrofia neste estudo, uma vez que as perdas relativas ao acompanhamento dos indivíduos na coorte atingiram um patamar de 23%. No entanto, observa-se que as perdas ocorridas durante o acompanhamento da coorte foram de forma aleatória, apresentando

pequenas variações em seus percentuais e mantendo as mesmas características ao comparar os valores basais utilizando todos os indivíduos da amostra com aqueles que permaneceram até o final da coorte. Possivelmente ocorreu uma redução do poder de análise, mas, apesar desse fato, a amostra continuou representativa.

10.3 LIMITAÇÕES

O estudo tem algumas limitações. Uma delas refere-se aos critérios subjetivos utilizados para definir a lipodistrofia, o que pode ter levado a erros de classificação. No entanto, a definição de lipodistrofia do presente estudo já foi utilizada em um estudo prévio (GELENSKE et al., 2010), e não existe um consenso da definição de lipodistrofia na literatura médica (BELLOSO et al., 2003; DOMINGO et al., 2012). Haveria também a possibilidade de que indivíduos com imunodeficiência fossem classificados com lipodistrofia devido à perda de peso.

Em análise desses indivíduos, verificou-se que entre os 22 indivíduos que apresentaram imunodeficiência, perda de peso e lipodistrofia, 8 indivíduos tiveram o diagnóstico de lipoatrofia, e para esses indivíduos pode ter ocorrido um erro de classificação da lipodistrofia. No entanto, é pouco provável que para os demais 14 indivíduos classificados com lipodistrofia devido à presença da lipohipertrofia tenha havido erro de classificação.

Os diferentes status de inflamação nos indivíduos infectado pelo vírus do HIV foram representados em uma variável proxy. Destaca-se que a técnica aplicada neste estudo depende das variações dos dados em análise, caso os dados apresentem uma estrutura homogênea nas suas características, a classificação dos grupos podem não apresentar uma boa discriminação. Assim, a comparação entre os grupos torna-se inviável (CODES, 2005). No entanto, os achados das trajetórias do CD4 e carga viral mostraram uma boa discriminação, encontrando distintos grupos e, com isso, estaria corroborando a técnica estatística aplicada no estudo. Isso ocorreu porque a técnica estatística empregada neste estudo levou em consideração e capturou todas as alterações ocorridas durante o período em que cada paciente foi acompanhado na coorte. Outra limitação do estudo implica no fato de que todas as trajetórias vinculadas aos regimes de tratamento tinham o antirretroviral lamivudina (3TC).

Apesar de artigos encontrados na literatura médica sugerirem que o tenofovir (TNF) estaria menos associado com o desenvolvimento da lipodistrofia e lipoatrofia (GALLANT et al., 2004; HAUBRICH et al., 2009), no nosso estudo observou-se essa associação. No momento do desenvolvimento da lipodistrofia, 95 dos 108 indivíduos classificados na classe latente TDF+3TC+EFV apresentaram um período maior que 18 meses fazendo uso do antirretroviral tenofovir ou eram virgem de tratamento e iniciaram um esquema antirretroviral contendo tenofovir. Apenas 13 dos 108 indivíduos apresentaram um curto intervalo de tempo entre término de uma medicação e o início de um novo tratamento contendo o tenofovir. Essa medicação anterior poderia ser a responsável pelo desenvolvimento da lipodistrofia e não o tenofovir.

Devido à abordagem estatística aplicada no nosso estudo, encontramos dificuldade em encontrar estudos compatíveis para discutirmos o desenvolvimento da LD em indivíduos que estão em uso de antirretrovirais vs indivíduos virgens de antirretrovirais. Diante disso, a análise dos resultados, em alguns momentos, utilizou apenas os indivíduos que estavam em tratamento antirretrovirais para que fosse possível realizar as comparações e construímos a discussão do objeto de estudo.

A abordagem da variável “tempo de duração do tratamento antirretroviral” ficou limitada, pois a duração do tratamento antirretroviral já estaria inclusa na construção das variáveis de classes latentes, uma vez que na construção das variáveis latentes foram consideradas todas as observações de cada indivíduo durante o acompanhamento da coorte.

11 CONCLUSÕES

11 CONCLUSÕES

- a) A incidência de lipodistrofia encontrada ao final do acompanhamento da coorte foi de 77,5% neste estudo e é superior às relatadas nos estudos publicados recentemente na literatura médica;
- b) O acompanhamento da coorte permitiu confirmar que a lipodistrofia é de origem dupla, estando relacionada tanto à infecção pelo HIV em si como também ao tratamento antirretroviral, conforme observado em pacientes sem tratamento prévio por Miller et al., (2000) e sugerido por Baril et al., (2005);
- c) As trajetórias de CD4 e carga viral permitiram a identificação dos padrões das respostas imunológica e virológica associadas à lipodistrofia;
- d) A associação encontrada entre a reconstituição imune e imunodeficiência com a lipodistrofia, possivelmente, expressa como o processo subjacente a esses dois mecanismos, a inflamação, é responsável pelo desenvolvimento da lipodistrofia;
- e) As combinações das trajetórias de esquemas de tratamento e das drogas antirretrovirais permitiram a identificação dos padrões das respostas ao tratamento antirretroviral e sugerem uma associação das combinações dos regimes ITRN+ITRNN como também, em específico, com as combinações dos antirretrovirais 3TC+AZT+NVP e 3TC+TDF+EFV com o desenvolvimento da lipodistrofia;
- f) A combinação dos antirretrovirais 3TC+AZT+EFV mostrou-se envolvida no desenvolvimento da síndrome, apresentando o menor risco entre as demais combinações dos antirretrovirais e mostrando-se como o tratamento mais adequado na tentativa de evitar o desenvolvimento da lipodistrofia nos indivíduos HIV positivo;
- g) A combinação 3TC+AZT+EFV mostrou-se também como o tratamento mais adequado, quando na análise foram utilizados apenas indivíduos que estavam em uso de antirretrovirais, e observou-se um fator protetor no desenvolvimento

da síndrome em relação às outras combinações dos tratamentos de antirretrovirais;

- h) Embora no nosso estudo não haja a comprovação estatística do envolvimento da combinação 3TC+d4T+EFV com o desenvolvimento da síndrome, observou-se que, entre as demais combinações de tratamento antirretrovirais, esse tratamento apresenta-se como inadequado para os pacientes HIV positivo, se entre os objetivos do tratamento antirretroviral estiver evitar o desenvolvimento da lipodistrofia;

12 RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

12 RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados observados neste estudo sugerem que o desenvolvimento da lipodistrofia não é exclusivamente devido à exposição ao tratamento dos antirretrovirais, podendo ocorrer também na ausência do tratamento antirretroviral no qual os indivíduos estariam expostos apenas ao vírus do HIV. Assim, a inflamação estaria envolvida no desenvolvimento da lipodistrofia, seja por meio da reconstituição imunológica, imunodeficiência, pelo patógeno ou por alterações mitocondriais ocorridas devido ao uso prolongado dos antirretrovirais.

Para verificar o envolvimento da reconstituição imunológica e da imunodeficiência com o desenvolvimento da lipodistrofia, recomendamos um novo estudo com um tamanho maior de amostra e com a dosagem de citocinas ao longo do tempo.

Devido ao comportamento do grupo dos que são virgens de tratamento e estariam iniciando o tratamento antirretroviral ou, por algum motivo, estejam mudando de regime ou fazendo uso de monoterapia, recomendamos um olhar diferenciado para esses pacientes, pois os mesmos apresentaram risco de desenvolvimento da lipodistrofia na análise univariada. Possivelmente devido a uma inflamação subjacente, necessitando de uma maior compreensão do momento exato da introdução do tratamento antirretroviral ou de sua mudança.

Os resultados encontrados neste trabalho, possivelmente, poderão nortear os médicos e os profissionais de saúde no cuidar desses pacientes e nas prescrições das combinações de antirretrovirais mais adequadas. Desafio que traz, entre os principais objetivos, o bem estar desses indivíduos, quebrar o paradigma da síndrome em relação aos antirretrovirais e buscar evitar ou minimizar o desenvolvimento da lipodistrofia nesses pacientes.

O êxito deste trabalho torna-se possível porque a ferramenta estatística utilizada aqui demonstrou que é possível identificar e classificar grupos distintos provenientes de uma população homogênea. Tal população, após classificada em diferentes grupos, apresentou-se com comportamentos ou características diferentes entre os grupos. Dessa maneira, os modelos de equações estruturais mostraram superar as ferramentas tradicionais que, apesar de eficientes, muitas vezes não são sensíveis o suficiente para detectar possíveis características ou comportamentos implícitos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AMMASSARI, A.; et al. Self-Reported Symptoms and Medication Side Effects Influence Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in Persons With HIV Infection. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 28, n. 5, p. 445–449, 2001.
- AMORIM, L. D. A. F.; FIACCONE, R. L.; SANTOS, C. A. S. T.; et al. Structural equation modeling in epidemiology. **Cadernos de saúde pública, Rio de Janeiro**, v. 26, n. 12, p. 2251–2262, 2010.
- ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **The Lancet**, London, v. 372, n. 9635, p. 293–299, 2008.
- BARIL, J.-G.; et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. **The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology**, Oakville, v. 16, n. 4, p. 233–243, 2005.
- BELLOSO, W. H.; et al. Agreement Analysis of Variables Involved in Lipodystrophy Syndrome Definition in HIV-Infected Patients. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 32, n. 1, p. 104–111, 2003.
- BERLIN, K. S.; PARRA, G. R.; WILLIAMS, N. A. An introduction to latent variable mixture modeling (part 2): longitudinal latent class growth analysis and growth mixture models. **Journal of pediatric psychology**, Washington, v. 39, n. 2, p. 188–203, 2014. Faculty Publications.
- BLANCO, F.; CARR, A. Lipodystrophy Syndrome: Diagnostic, Clinic and Therapeutic Aspects. **AIDS Reviews**, Barcelona, v. 3, n. 3, p. 98–105, 2001.
- BOGNER, J. R.; et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, Hagerstown, v. 27, n. 3, p. 237–244, 2001.
- BOLLEN, K. A.; CURRAN, P. J. **Latent Curve Models: A Structural Equation Perspective**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2005.
- BONHAM, S.; et al. Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. **Biomark Med**, London, v. 2, n. 4, p. 349–361, 2008.
- BONNET, E. New and emerging agents in the management of lipodystrophy in HIV-infected patients. **HIV/AIDS**, Auckland, v. 2, p. 167–78, 2010.
- BRINKMAN, K.; HOFSTEDE, H. J. M. TER. Mitochondrial Toxicity of Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors: Lactic Acidosis, Risk Factors and Therapeutic Options. **AIDS Reviews**, Barcelona, v. 1, n. 1, p. 140–146, 1999.
- BRINKMAN, K.; et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. **AIDS**, London, v. 12, n. 14, p. 1735–1744, 1998.
- BRINKMAN, K.; et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. **The Lancet**, London, v. 354, n. 9184, p. 1112–1115, 1999.

BRITO, A. M. DE; CASTILHO, E. A. DE; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 34, n. 2, p. 207–217, 2001.

BROWN, T. T.; et al. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. **Diabetes care**, Alexandria, v. 33, n. 10, p. 2244–2249, 2010.

BUNNELL, R.; et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. **AIDS**, London, v. 20, p. 85–92, 2006.

CARR, A.; COOPER, D. A. Adverse effects of antiretroviral therapy. **The Lancet**, London, v. 356, n. 9239, p. 1423–1430, 2000.

CARR, A.; et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. **The Lancet**, London, v. 361, p. 726–735, 2003.

CARR, A.; et al. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. **AIDS**, London, v. 14, n. 3, p. F25–F32, 2000.

CARR, A.; et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS**, London, v. 12, p. F51–F58, 1998.

CARR, A.; SAMARAS, K.; THORISDOTTIR, A.; et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. **The Lancet**, London, v. 353, p. 2093–2099, 1999.

CELEUX, G. An Entropy Criterion for Assessing the Number of Clusters in a Mixture Model. **Journal of Classification**, New York, v. 13, p. 195–212, 1996.

CHEN, D.; MISRA, A.; GARG, A. Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Philadelphia, v. 87, n. 11, p. 4845–4856, 2002.

CHEQUER, P.; et al. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982–1989. The Brazilian State AIDS Program Co-Ordinators. **AIDS**, London, v. 6, n. 5, p. 483–487, 1992.

CLARK, S. L. **Mixture Modeling with Behavioral Data**. 2010. 193 p. Thesis Doctor of Philosophy in Education, University of California, Los Angeles, 2010.

CODES, A. L. Modelagem de equações estruturais - um método para análise de fenômenos complexos. **Caderno CRH**, Salvador, v. 18, n. 45, p. 471–484, 2005.

COHEN, M. S.; et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. **The new england journal**, Chicago, v. 3656365, n. 11, p. 493–505, 2011.

COLLINS, L. M.; LANZA, S. T. **Latent Class and Latent Transition Analysis**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2010.

COVER, T. M.; THOMAS, J. A. **Elements of Information Theory**. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2006.

DOMINGO, P.; et al. Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. **AIDS Reviews**, Barcelona, v. 14, n. 2, p. 112–123, 2012.

DRAGOVIĆ, G.; et al. Lipodystrophy induced by combination antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients: A Belgrade cohort study Lipodistrofija indukovana kombinovanom antiretrovirusnom terapijom kod HIV/AIDS bolesnika. **Vojnosanit Pregl**, Belgrade, v. 71, n. 8, p. 746–750, 2014.

DUBÉ, M. P.; SATTTLER, F. R.; CLINIC, R.-S. Inflammation and Complications of HIV Disease. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 201, n. 12, p. 1783–1785, 2010.

DUCAN, T. E.; DUCAN, S. C.; STRYCKER, L. A. **An Introduction to Latent Variable Growth Curve Modeling**. 2nd ed. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates, 2011.

DZIAK, J. J.; et al. Sensitivity and Specificity of Information Criteria. **Peer J preprints**, Corte Madera, p. 1–20, 2015.

FEWTRELL, M. S.; et al. How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomised trials and prospective studies? **Archives of disease in childhood**, London, v. 93, n. 6, p. 458–461, 2008.

FINKELSTEIN, J. L.; et al. HIV/AIDS and lipodystrophy: Implications for clinical management in resource-limited settings. **Journal of the International AIDS Society**, London, v. 18, n. 1, p. 1–22, 2015.

FRENCH, M. A. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. **Current HIV/AIDS reports**, Philadelphia, v. 4, n. 1, p. 16–21, 2007.

FRENCH, M. A. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Reappraisal. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 48, p. 101–107, 2009.

FRENCH, M. A.; LENZO, N.; JOHN, M.; et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. **HIV medicine**, Oxford, v. 1, n. 2, p. 107–115, 2000.

FRIIS-MØLLER, N.; SABIN, C. A.; WEBER, R.; et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. **The New England journal of medicine**, Chicago, v. 349, n. 21, p. 1993–2003, 2003.

GALLANT, J. E.; et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. **JAMA**, Chicago, v. 292, n. 2, p. 191–201, 2004.

GELENSKE, T.; et al. Risk factors in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients undergoing antiretroviral therapy in the state of Pernambuco, Brazil: a case-control study. **Metabolic syndrome and related disorders**, New Rochelle, v. 8, n. 3, p. 271–277, 2010.

GERVASONI, C.; et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. **AIDS**, London, v. 13, n. 4, p. 465–471, 1999.

GRANICH, R. M.; et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral

therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. **The Lancet**, London, v. 373, p. 48–57, 2009.

GUARALDI, G.; et al. Lipodystrophy and quality of life of HIV-infected persons. **AIDS Reviews**, Barcelona, v. 10, n. 3, p. 152–161, 2008.

HALLAL, R.; R et al. O acesso universal ao tratamento ao tratamento antiretroviral no Brasil. **Revista Tempus: Actas em Saúde Coletiva**, Brasilia, v. 4, n. 2, p. 53–65, 2010.

HARRISON, K. M.; SONG, R.; ZHANG, X. Life Expectancy After HIV Diagnosis Based on National HIV Surveillance Data From 25 States, United States. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 53, n. 1, p. 124–130, 2010.

HAUBRICH, R. H.; et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. **AIDS**, London, v. 23, n. 9, p. 1109–1118, 2009.

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

HURVICH, C. M.; TSAI, C.-L. Regression and time series model selection in small samples. **Biometrika**, London, v. 76, n. 2, p. 297–307, 1989.

JUNG, T.; WICKRAMA, K. A. S. An Introduction to Latent Class Growth Analysis and Growth Mixture Modeling. **Social and Personality Psychology Compass**, Oxford, v. 21, n. 10, p. 302–317, 2008.

KLINE, R. B. **Principles and Practice of Structural Equation Modeling**. 3rd ed. New York: Guilford, 2011.

LICHTENSTEIN, K. A. Redefining Lipodystrophy Syndrome Risks and Impact on Clinical Decision Making. **Acquir Immune Defic Syndr**, New York, v. 39, n. 4, p. 395–400, 2005.

LO, J.; MULLIGAN, K.; TAI, V.; ALGREN, H.; SCHAMBELAN, M. “Buffalo hump” in men with HIV-1 infection. **The Lancet**, London, v. 351, p. 867–870, 1998.

LUETKEMEYER, A. F.; HAVLIR, D. V.; CURRIER, J. S. Complications of HIV Disease and Antiretroviral Therapy. **Topics in antiviral medicine**, San Francisco, v. 19, n. 2, p. 58–68, 2011.

MALLAL, S. A.; et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. **AIDS**, London, v. 14, n. 10, p. 1309–1316, 2000.

MALLON, P. W. G.; et al. Buffalo hump seen in HIV-associated lipodystrophy is associated with hyperinsulinemia but not dyslipidemia. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, Hagerstown, v. 38, n. 2, p. 156–162, 2005.

MARINS, J. R. P.; et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. **AIDS**, London, v. 17, n. 11, p. 1675–1682, 2003.

MARTINEZ, E.; et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. **The Lancet**, London, v. 357, p. 592–

598, 2001.

MCCOMSEY, G. A.; et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 53, n. 2, p. 185–96, 2011.

MILLER, J.; et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. **HIV medicine**, Oxford, v. 4, n. 3, p. 293–301, 2003.

MILLER, J.; et al. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. **Research Letters**, Abingdon, v. 14, n. 15, p. 2406–2407, 2000.

MUTHÉN, L.K.; MUTHÉN, B.O. MPLUS Version 7.11. Los Angeles: Muthén & Muthén, 2013.

MUTIMURA, E.; et al. Metabolic function and the prevalence of lipodystrophy in a population of HIV-infected African subjects receiving highly active antiretroviral therapy. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, Hagerstown, v. 46, n. 4, p. 451–455, 2007.

NYLUND, K. L.; ASPAROUHOV, T.; MUTHÉN, B. O. Deciding on the Number of Classes in Latent Class Analysis and Growth Mixture Modeling: A Monte Carlo Simulation Study. **Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal**, Hillsdale, v. 14, n. 4, p. 535–569, 2007.

PALELLA, F. J.; COLE, S. R.; CHMIEL, J. S.; et al. Anthropometrics and examiner-reported body habitus abnormalities in the multicenter AIDS cohort study. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 38, n. 6, p. 903–907, 2004.

PALELLA, F. J.; et al. DECLINING MORBIDITY AND MORTALITY AMONG PATIENTS WITH ADVANCED HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION Background and Methods National surveillance. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 338, n. 13, p. 853–860, 1998.

RAM, N.; GRIMM, K. J. Growth Mixture Modeling: A Method for Identifying Differences in Longitudinal Change Among Unobserved Groups. **International journal of behavioral development**, London, v. 33, n. 6, p. 565–576, 2009.

RAY, M.; et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. **AIDS**, London, v. 24, n. 1, p. 123–137, 2010.

RAYKOV, T.; MARCOULIDES, G. A. **A First Course in Structural Modeling**. 2nd ed. London: Lawrence Erlbaum Associates, 2006.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2012.

REYNOLDS, S. J.; et al. HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. **AIDS**, London, v. 25, n. 4, p. 473–477, 2011.

RIDDLER, S. A.; et al. Impact of HIV Infection and HAART on Serum Lipids in Men. **JAMA**, Chicago, v. 289, n. 22, p. 2978–2982, 2003.

SAFRIN, S.; GRUNFELD, C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. **AIDS**, London, v. 13, n. 18, p. 2493–2505, 1999.

SAINT-MARC, T.; et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study Transplantation and Clinical Immunology Unit and the. **AIDS**, London, v. 14, p. 37–49, 2000.

SEMINARI, E.; et al. Evaluation of the risk factors associated with lipodystrophy development in a cohort of HIV-positive patients. **Antiviral Therapy**, London, v. 7, n. 3, p. 175–180, 2002.

SHELBURNE, S. A.; et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, London, v. 19, n. 4, p. 399–406, 2005.

SINGHANIA, R.; KOTLER, D. Lipodystrophy in HIV patients: its challenges and management approaches. **HIV/AIDS - Research and Palliative Care**, Auckland, v. 3, p. 135–143, 2011.

SMITH, J. H.; WHITESIDE, A. The history of AIDS exceptionalism. **Journal of the International AIDS Society**, London, v. 13, p. 47, 2010.

SPEARMAN, C. "General Intelligence," Objectively Determined and Measured. **The American Journal of Psychology**, Urbana, v. 15, n. 2, p. 201–292, 1904.

THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **The Lancet**, London, v. 372, n. 9635, p. 293–299, 2008.

THE SMART STUDY GROUP. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. **The New England journal of medicine**, Chicago, v. 35522, p. 2283–2296, 2006.

THIÉBAUT, R.; et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. Groupe d'Epidémiologie Clinique du Syndrome d'Immuno-déficience Acquise en Aquitaine. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 31, n. 6, p. 1482–1487, 2000.

TROLL, J. G. Approach to Dyslipidemia, Lipodystrophy, and Cardiovascular Risk in Patients with HIV Infection. **Curr Atheroscler Rep**, Philadelphia, v. 13, p. 51–56, 2011.

TSENG, A.; SEET, J.; PHILLIPS, E. J. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future Introduction: the evolution of human immunodeficiency virus treatments. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 79, n. 2, p. 182–194, 2014.

TSENG, A.; SEET, J.; PHILLIPS, E. J. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: Challenges, triumphs and the promise of the future. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 79, n. 2, p. 182–194, 2015.

TSIODRAS, S.; et al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. **Archives of internal medicine**, Chicago,

v. 160, n. 13, p. 2050–2056, 2000.

VILADES, C.; et al. Involvement of the LPS-LPB-CD14-MD2-TLR4 inflammation pathway in HIV-1/HAART-associated lipodystrophy syndrome (HALS). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 69, n. 6, p. 1653–1659, 2014.

VUONG, Q. H. Likelihood Ratio Tests for Model Selection and Non-Nested Hypotheses. **Econometrica**, Chicago, v. 57, n. 2, p. 307–333, 1989.

WALLI, R.; et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. **AIDS**, London, v. 12, n. 15, p. F167–F173, 1998.

WANG, J.; WANG, X. **Structural Equation Modeling**. Chichester: John Wiley & Sons, 2012.

WHITE, A. J. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. **Sexually transmitted infections**, London, v. 77, n. 3, p. 158–173, 2001.

WOHL, D. A.; et al. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Metabolic Complications of HIV Infection and Its Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 43, p. 645–653, 2005.

YARCHOAN, R.; MITSUYA, H. Development of the First AIDS Drugs: AZT and Other Dideoxynucleosides. In: L. STUART; G. MATTHEIAS (Eds.); **Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase**. New York: Springer. p.1–20, 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA

ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE – FICHA DE COLETA DE DADOS				
INFORMAÇÕES INICIAIS				
Nome do Hospital		Nome do Coletador		
I - IDENTIFICAÇÃO				
1 - Número do prontuário <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		2 - Nome <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
3 - Número de identificação na pesquisa <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		4 - Data de Nascimento / / <input style="width: 40px;" type="text"/>	5 - Idade <input style="width: 40px;" type="text"/>	
6 - Data da Coleta / / <input style="width: 40px;" type="text"/>		7 - Data da Entrevista / / <input style="width: 40px;" type="text"/>		
8 - Sexo <input style="width: 40px;" type="text"/>		9 - Nome da Mãe <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		
II – DADOS DA INFECÇÃO PELO HIV / AIDS				
10 - Existe registro de doença (s) oportunista (s)? 1. Sim <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Não (Siga para a questão 13)		11 - Se sim, a doença oportunista ocorreu nos últimos três meses que antecederam a entrevista? 1. Sim <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Não <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>		
		8. Sem registro <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 9. Não se aplica <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>		
Os pacientes que tiverem o registro de doença oportunista nos 3 meses que antecederam a entrevista estarão temporariamente excluídos das coortes de doença cardiovascular e todos os estudos de doença metabólica. Estes pacientes poderão ingressar nessas coortes 3 meses após a alta da doença oportunista.				
12 - Qual ou quais das doenças oportunistas listadas abaixo, estão registradas no prontuário?				
12.1 Critério CDC adaptado Para cada alternativa assinalar: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica				
Câncer cervical invasivo	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Histoplasmose disseminada	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
Candidose (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Isosporíase intestinal crônica > 1 mês	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
Criptococose extra-pulmonar	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Linfoma não Hodgkin e outros linformas	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Linfoma primário de cérebro	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
Herpes simples muco-cutâneo > 1 mês	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Micobacteriose disseminada exceto tuberculose	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
12.2 – Critério Caracas Para cada alternativa assinalar: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica				
Sarcoma de Kaposi (10)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Difusão do sistema nervoso central (5)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
Tuberculose disseminada / extra-pulmonar / não cavitária (10)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Diarréia igual ou maior a 1 mês (2)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Febre maior ou igual a 38C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	Astenia maior ou igual a 1 mês (2)	<input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
13 – O paciente tem Aids? 1. Sim <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Não <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 8. Sem registro <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>		14 – Qual o Critério de definição de caso aids? 1. Clínico CDC <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. CD4 de 201 a 350 cel/mm <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 3. CD4 < 200 cel/mm <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 4. Clínico Caracas <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 5. Clínico CDC + Caracas ³ <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 8. Sem registro <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 9. Não se aplica <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>		
15 - Qual a data do diagnóstico de aids? 1. / / <input style="width: 40px;" type="text"/> 8. Sem registro <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 9. Não se aplica <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>		16 – Qual a data em que o paciente apresentou CD4 abaixo de 350 pela primeira vez? 1. / / <input style="width: 40px;" type="text"/> 8. Sem registro <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 9. Não se aplica <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>		

17 – Qual a data do primeiro teste anti-HIV reagente? 1. ____/____/____ <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 8. Sem registro <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	18. Iniciou o tratamento de tuberculose nos últimos quatro meses? 1. Sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2. Não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>
--	--

III – DADOS DO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL

19 - Existe registro de tratamento anti-retroviral? 1. Sim <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 22)	20 - Qual a combinação de classes do esquema atual? 1. 2 ITRN+ITRNN <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/> 5. ITRN+ITRNN+IP/r 2. 2 ITRN+IP 6. ITRN+IP/r+IF 3. 2 ITRN+IP/r 7. Outras 4. ITRN+ITRNN+IP 9. Não se aplica
---	--

OBS: Se a resposta à questão 19 for não, o paciente está temporariamente fora da coorte de lipodistrofia. Será incluído nesta coorte após 6 meses de início de TARV.

21. - Histórico de antirretrovirais:

21.a - Histórico de drogas antirretrovirais:

Droga	Data		Droga	Data	
	Início	Término		Início	Término
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /

21.b - Histórico de esquema antirretrovirais:

Esquema	Data		Esquema	Data	
	Início	Término		Início	Término
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /

- | | | |
|--|---|---|
| Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos (ITRN)
1. Abacavir - ABC - Ziagen
2. Didanosina – ddI – Videx
3. Estavudina -D4T - Zerit
4. Emtricitabine – FTC - Emtriva
5. Lamivudina - 3TC - Epivir
6. Tenofovir - TDF - Viread
7. Zalcitabina – DDC – Hivid
8. Zidovudina+Lamivudina AZT+3TC - Biovir
9. Zidovudina AZT – Retrovir | Inibidor da Transcriptase Reversa NãoAnálogo de Nucleosídeos (ITRNN)
10. Efavirenz – EFZ – Stocrin
11. Nevirapina - NVP – Viramune

Inibidor da Protease (IP)
12. Amprenavir/Ritonavir – APV/r - Agenerase
13. Atazanavir – ATV – Reyataz
14. Atazanavir /Ritonavir – ATV/r
15. Darunavir – DRV - Prezista
16. Indinavir - IDV - Crixivan
17. Indinavir/Ritonavir - IDV/r
18. Lopinavir/Ritonavir – LPV/r - Kaletra
19. Nelfinavir - NFV – Viracept | 20. Ritonavir – RTV - Norvir
21. Saquinavir - SQV – Invirase
22. Saquinavir/Ritonavir – SQV/r
23. Tipranavir – TPV - Aptivus

Inibidor de Integrase
24. Raltegravir – RAL - Isentress

Inibidor de Fusão
25. Enfuvirtida - ENF ou T-20 – Fuzeon

Inibidor de CCR5
26. Maraviroc – MVC - Celsentri |
|--|---|---|

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

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

VI – RESULTADOS DE RX

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

VII – RESULTADOS DE PPD

29. Resultado do PPD	
1. Pesquisa 2. Não pesquisa 8. Sem Registro 9. Não se aplica	
29.1 – PPD 1 _____mm data ___/___/___ <input type="checkbox"/>	29.2 – PPD 2 _____mm data ___/___/___ <input type="checkbox"/>
29.3 – PPD 3 1. _____mm data ___/___/___ <input type="checkbox"/>	29.4 – PPD 4 _____mm data ___/___/___ <input type="checkbox"/>
29.5 – Qual o tempo de leitura do PPD 1. 72 horas 8 Sem registro 2. 96 horas 9. Não se aplica <input type="checkbox"/>	

PPD 1: Para pacientes que estão entrando na pesquisa ou que tenham registro documental de resultado de PPD realizado nos últimos 6 meses.

PPD 2: Para pacientes que já utilizavam anti-retroviral no início do estudo e tiveram o PPD 1 não reator. O PPD 2 deverá ser realizado após 1 ano do PPD 1.

PPD 3: Para pacientes que iniciaram anti-retroviral após a realização do PPD 1 e foram não reatores. O PPD 3 deverá ser realizado após 6 meses de iniciada a terapia anti-retroviral.

PPD 4: Para pacientes que iniciaram anti-retroviral após a realização do PPD 1 e do PPD 2 e foram não reatores. O PPD 4 deverá ser realizado após 1 ano de iniciada a terapia anti-retroviral.

30. Foram solicitados exames para investigação de tuberculose doença?

1. Sim
2. Não (Siga para questão 34)
9. Não se aplica

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

EMB	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
SM	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
ETH	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

Codificação causa de interrupção/substituição do tratamento para tuberculose:
 1. Abandono 2. Falência 3. Óbito 4. Reação adversa 5. Síndrome de Resposta Inflamatória (reação paradoxal)
 6. Mudança de diagnóstico 7. Transferência 8. Outro _____

<p>39. Caso o tratamento tenha sido interrompido por reação adversa, identifique qual ou quais as reações: Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Hepatotxicidade 2. Intolerância gástrica 3. Neuropatia periférica 4. Exantema 5. Artralgia 6. Distúrbios hematológicos 7. Outros _____ 	<p>40. Há registro de utilização de uma das drogas abaixo, por ocasião do tratamento da tuberculose? Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Sufadiazina 2. Sulfametoxazol/Trimetoprim 3. Fluconazol 4. Azitromicina 5. Anfotericina B 6. Ganciclovir
---	--

<p>41. Qual a localização da tuberculose?</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Pulmonar <input type="checkbox"/> 2. Extrapulmonar 3. Pulmonar e extrapulmonar 4. Disseminada 	<p>42. Qual o regime de acompanhamento do paciente por ocasião do início do tratamento para tuberculose?</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Regime ambulatorial <input type="checkbox"/> 2. Regime de internamento 	<p>43. O paciente fez uso de antibióticos sintomas respiratórios nos últimos meses antecederam o tratamento para tuberculose?</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não
--	--	---

<p>44. Se sim, o paciente melhorou com este tratamento (baseado no registro de melhora pelo médico assistente)?</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não 9. Não se aplica 	<p>45. O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante o tratamento para tuberculose?</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (Siga para a questão 48) 	<p>46. Se sim, em que momento do tratamento a tuberculose foi iniciada TARV?</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Antes do início do tratamento para tuberculose; 2. Nos primeiros 2 meses do tratamento para tuberculose; 3. Nos últimos 4 meses do tratamento para tuberculose;
--	--	--

<p>47. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina? Para cada uma das alternativas registre 1. positiva 2. negativa 3. não realizada</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Primeiro mês <input type="checkbox"/> 2. Segundo mês <input type="checkbox"/> 3. Terceiro mês <input type="checkbox"/> 4. Quarto mês <input type="checkbox"/> 5. Quinto mês <input type="checkbox"/> 6. Sexto mês <input type="checkbox"/> 	<p>48. O paciente concluiu o tratamento para tuberculose?</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não
--	---

<p>49. Se sim, qual a data de conclusão do tratamento para tuberculose?</p> <p style="text-align: center;">/ /</p>	<p>50. O paciente apresentou melhora clínica com o tratamento para tuberculose (baseado no registro de melhora pelo médico assistente)?</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não
---	---

51. Desfecho final do tratamento para tuberculose?		52. Foi iniciada quimioprofilaxia para tuberculose?	
Desfecho	Data	Data: ____/____/____ <input type="text"/>	
Cura com confirmação laboratorial	/ /	1. Sim	
Cura sem confirmação laboratorial	/ /	2. Não (Siga para a questão 57)	
Abandono	/ /	9. Não se aplica	
Óbito	/ /		
Falência	/ /		

53. Mapa de quimioprofilaxia						
Droga	Início	Interrupção	Substituição	Reinício	Causa	Fim
INH	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /
Codificação para interrupção da quimioprofilaxia para tuberculose: 1. Abandono 2. Óbito 3. Reação adversa 4. Mudança para a coorte de tratamento 5. Transferência 6. Outro						
53.1. Codificação para reação adversa para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica						
1. Hepatotoxicidade	<input type="text"/>	2. Intolerância gástrica	<input type="text"/>			
3. Neuropatia periférica	<input type="text"/>	4. Exantema	<input type="text"/>			
5. Artralgia	<input type="text"/>	6. Distúrbios hematológicos	<input type="text"/>			
7. Outros _____	<input type="text"/>					

54. O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante a quimioprofilaxia para tuberculose? 1. Sim <input type="text"/> 2. Não (Siga para questão 56)	55. Se sim, em que momento da quimioprofilaxia para tuberculose foram iniciados os antirretrovirais? 1. Antes do início da quimioprofilaxia para tuberculose; <input type="text"/> 2. Durante a quimioprofilaxia para tuberculose;	56. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina? Para cada uma das alternativas registre 1. positiva 2. negativa 3. não realizada 1. Primeiro mês <input type="text"/> 2. Segundo mês <input type="text"/> 3. Terceiro mês <input type="text"/> 4. Quarto mês <input type="text"/> 5. Quinto mês <input type="text"/> 6. Sexto mês <input type="text"/>
--	---	--

VIII – COORTE DISTURBIOS METABÓLICOS

Considera-se diagnóstico de síndrome metabólica quando estiverem presentes três ou mais dos cinco fatores a seguir:

- * Circunferência da cintura (≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres)
- * Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl)
- * Nível de colesterol HDL baixo (< 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres)
- * Hipertensão arterial (pressão sistólica ≥ 130 e/ou pressão diastólica ≥ 85 mmHg e/ou em tratamento farmacológico)
- * Glicemia de jejum (≥ 100 mg/dl)

Modelo objetivo clínico laboratorial de definição de lipodistrofia no HIV.

Idade (anos)	<input type="text"/>	Tempo de diagnóstico de HIV	<input type="text"/>
1. ≤ 40	0	≤ 4 anos	0
2. > 40	1,139	> 4 anos	1,139
HDL (mmol/L)	x -1,593	Anion gap	x 0,0701

Modelo objetivo de definição de lipodistrofia no HIV.

LDL (mmol/L)	<input type="text"/>	Estágio da doença (CDC)	<input type="text"/>
≤ 3	0	A	0
> 3	0,625	B	0,181
Sexo	<input type="text"/>	C	0,731
Masculino	0	Triglicérides	x 0,204
Feminino	1,297	RCQ	x 2,114
Lactato (mmol/L)	x 0,291	Constante	-5,104

HDL : High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; RCQ: Relação cintura-quadril; x: sinal matemático de multiplicação; CDC Center of Disease Control.

VÉRTEBRA						
	GRAU I		GRAU II		GRAU III	
	VISITA 1	VISITA FINAL	VISITA 1	VISITA FINAL	VISITA 1	VISITA FINAL
T4						
T5						
T6						
T7						
T8						
T9						
T10						
T11						
T12						
L1						
L2						
L3						
L4						
L5						

58. Apresentou fratura em coluna na 1ª avaliação?

1. Sim Data ____/____/____
 2. Não
 8. Sem informação
 9. Não se aplica

59. Qual o grau da fratura?

1. Grau I
 2. Grau II
 3. Grau III
 8. Sem informação
 9. Não se aplica

60. Apresentou fratura em coluna na 2ª avaliação?

1. Sim Data ____/____/____
 2. Não
 8. Sem informação
 9. Não se aplica

61. Qual o grau da fratura?

1. Grau I
 2. Grau II
 3. Grau III
 8. Sem informação
 9. Não se aplica

62. Apresentou fratura em fêmur?

1. Sim Data ____/____/____
 2. Não
 9. Não se aplica

63. Apresentou fratura em outros locais

1. Sim Data ____/____/____
 2. Não
 9. Não se aplica

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

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

<p>107. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 3ª avaliação?</p> <p>Valor <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> x <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></p> <p>Data ____/____/____</p> <p>1. Normotenso 2. Pré-hipertenso 3. Hipertensão (pressão elevada) 8. Sem informação 9. Não se aplica</p>	<p>108. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão</p> <p style="text-align: right;"><input style="width:40px; height:20px;" type="text"/></p> <p>1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica</p>																													
<p>109. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 1ª avaliação?</p> <p>Valor <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></p> <p>Data ____/____/____</p> <p>1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica</p>	<p>110a. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 2ª avaliação?</p> <p>Valor <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></p> <p>Data ____/____/____</p> <p>1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica</p>																													
<p>110b. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 3ª avaliação?</p> <p>Valor <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></p> <p>Data ____/____/____</p> <p>1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica</p>	<p>110c. Situação do tratamento no momento do 1ª exame?</p> <p style="text-align: right;"><input style="width:40px; height:20px;" type="text"/></p> <p>1. Sem tratamento 2. Primeiro esquema ARV com IP 3. Primeiro esquema ARV sem IP 9. Não se aplica</p>																													
<p>X – RESULTADOS DO USG DE CARÓTIDAS</p>																														
<p>DOPPLER DE CARÓTIDAS 1º EXAME (Espessamento de carótida)</p>																														
<p>111. Realizou USG de Carótida?</p> <p>1. Sim <input style="width:40px; height:20px;" type="text"/> 2. Não</p> <p>DATA ____/____/____</p> <p>Espeçura carótida direita <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> , <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> mm Espeçura carótida esquerda <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> , <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> mm Espeçura total <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> , <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> mm</p>	<p>112. ESPESSURA AUMENTADA</p> <p style="text-align: right;"><input style="width:40px; height:20px;" type="text"/></p> <p>1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica</p>	<p>113. PRESENÇA DE PLACA</p> <p style="text-align: right;"><input style="width:40px; height:20px;" type="text"/></p> <p>1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica</p>	<p>114. Nr. De placas</p> <p style="text-align: right;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></p> <p>8. Sem informação 9. Não se aplica</p>																											
<p>115. Local Placa</p> <table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width:33%;">1. Parede anterior ACC direita</td> <td style="width:33%; text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> <td style="width:33%;">8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo</td> <td style="width:33%; text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>2. Parede anterior ACC esquerda</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> <td>9. Parede anterior ACInterna direita</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>3. Parede posterior ACC direita</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> <td>10. Parede anterior ACInterna esquerda</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>4. Parede posterior ACC esquerda</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> <td>11. Parede posterior ACInterna direita</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>5. Parede anterior bulbo carotídeo direito</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> <td>12. Parede posterior ACInterna esquerda</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> <td>99. Não se aplica</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>7. Parede posterior bulbo carotídeo direito</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> <td></td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> </tr> </table>	1. Parede anterior ACC direita	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2. Parede anterior ACC esquerda	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	9. Parede anterior ACInterna direita	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	3. Parede posterior ACC direita	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	10. Parede anterior ACInterna esquerda	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	4. Parede posterior ACC esquerda	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	11. Parede posterior ACInterna direita	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	5. Parede anterior bulbo carotídeo direito	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	12. Parede posterior ACInterna esquerda	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	99. Não se aplica	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	7. Parede posterior bulbo carotídeo direito	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>		<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	<p>116. Grau de estenose (%) (Na presença de placa)</p> <p>Carótida</p> <p style="text-align: right;">Direita <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></p> <p style="text-align: right;">Esquerda <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/> <input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></p> <p>888. Sem informação 999. Não se aplica</p>	
1. Parede anterior ACC direita	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>																											
2. Parede anterior ACC esquerda	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	9. Parede anterior ACInterna direita	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>																											
3. Parede posterior ACC direita	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	10. Parede anterior ACInterna esquerda	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>																											
4. Parede posterior ACC esquerda	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	11. Parede posterior ACInterna direita	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>																											
5. Parede anterior bulbo carotídeo direito	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	12. Parede posterior ACInterna esquerda	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>																											
6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	99. Não se aplica	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>																											
7. Parede posterior bulbo carotídeo direito	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>		<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>																											
<p>117. Ambas as alterações (espessamento e placas)</p> <p>1. Sim <input style="width:40px; height:20px;" type="text"/> 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica</p>	<p>118. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ?</p> <p>1. Sim <input style="width:40px; height:20px;" type="text"/> 2. Não realizou as seguintes medidas</p> <p>Caso Não</p> <table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width:33%;">2.1. Bulbo direito anterior</td> <td style="width:33%; text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> <td style="width:33%;">2.5. ACI direita anterior</td> <td style="width:33%; text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>2.2. Bulbo direito posterior</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> <td>2.6. ACI direita posterior</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>2.3. Bulbo esquerdo anterior</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> <td>2.7. ACI esquerda anterior</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>2.4. Bulbo esquerdo posterior</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> <td>2.8. ACI esquerda posterior</td> <td style="text-align: center;"><input style="width:20px; height:20px;" type="text"/></td> </tr> </table>			2.1. Bulbo direito anterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2.5. ACI direita anterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2.2. Bulbo direito posterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2.6. ACI direita posterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2.3. Bulbo esquerdo anterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2.7. ACI esquerda anterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2.4. Bulbo esquerdo posterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2.8. ACI esquerda posterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>											
2.1. Bulbo direito anterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2.5. ACI direita anterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>																											
2.2. Bulbo direito posterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2.6. ACI direita posterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>																											
2.3. Bulbo esquerdo anterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2.7. ACI esquerda anterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>																											
2.4. Bulbo esquerdo posterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>	2.8. ACI esquerda posterior	<input style="width:20px; height:20px;" type="text"/>																											
<p>119. Conclusão do 1º Exame</p> <p>1. Normal <input style="width:40px; height:20px;" type="text"/> 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa 9. Não se aplica</p>																														

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

USG DE CARÓTIDAS 2º EXAME (Espessamento de carótida)						
121a . Situa;ao do tratamento no momento do 2º exame?		121b. Realizou USG de Carótida?				
1. Sem tratamento	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>			
2. Primeiro esquema ARV com IP		2. Não				
3. Primeiro esquema ARV sem IP		DATA ____/____/____				
9. Não se aplica						
		Espessura carótida direita	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mm
		Espessura carótida esquerda	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mm
		Espessura total	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mm

122. ESPESSURA AUMENTADA	<input type="checkbox"/>	123. PRESENÇA DE PLACA	<input type="checkbox"/>	124. Nr. De placas	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1. Sim		1. Sim		8. Sem informação		
2. Não		2. Não		9. Não se aplica		
8. Sem informação		8. Sem informação				
9. Não se aplica		9. Não se aplica				

125. Local Placa	<input type="text"/>	8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo	<input type="text"/>	126. Grau de estenose (%) (Na presença de placa)	
1. Parede anterior ACC direita	<input type="text"/>	9. Parede anterior ACInterna direita	<input type="text"/>	Carótida	
2. Parede anterior ACC esquerda	<input type="text"/>	10. Parede anterior ACInterna esquerda	<input type="text"/>	Direita	<input type="text"/>
3. Parede posterior ACC direita	<input type="text"/>	11. Parede posterior ACInterna direita	<input type="text"/>	Esquerda	<input type="text"/>
4. Parede posterior ACC esquerda	<input type="text"/>	12. Parede posterior ACInterna esquerda	<input type="text"/>		
5. Parede anterior bulbo carotídeo direito	<input type="text"/>	99. Não se aplica	<input type="text"/>	888. Sem informação	
6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo	<input type="text"/>		<input type="text"/>	999. Não se aplica	
7. Parede posterior bulbo carotídeo direito	<input type="text"/>		<input type="text"/>		

127. Ambas as alterações (espessamento e placas)	<input type="checkbox"/>	128. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ?	<input type="checkbox"/>
1. Sim		1. Sim	
2. Não		2. Não realizou as seguintes medidas	
		Caso Não	
		2.1. Bulbo direito anterior	<input type="text"/>
		2.2. Bulbo direito posterior	<input type="text"/>
		2.3. Parede posterior bulbo carotídeo direito	<input type="text"/>
		2.4. Bulbo esquerdo posterior	<input type="text"/>
		2.5. ACI direita anterior	<input type="text"/>
		2.6. ACI direita posterior	<input type="text"/>
		2.7. Parede posterior ACInterna direita	<input type="text"/>
		2.8. ACI esquerda posterior	<input type="text"/>

129. Conclusão do 2º Exame	<input type="checkbox"/>
1. Normal	
2. Espessura aumentada	
3. Placa	
4. Espessura aumentada + placa	
9. Não se aplica	

130. USG Carótidas				
	Esquerda		Direita	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
ACC1				
ACC2				
ACC3				
BULBO				
ACI1				
ACI2				
Diam. Luz ACC				
131. Acompanhamento Ultra-Som de carótida				
131.1 – Situação no 1º Exame USG		131.2 Situação no 2º Exame USG		131.3 Situação ao final da coorte (1 ano)
1. Sem esquema ARV <input type="checkbox"/> 2. Primeiro esquema ARV <input type="checkbox"/> 9. Não se aplica		1. Sem esquema ARV <input type="checkbox"/> 2. Primeiro esquema ARV <input type="checkbox"/> 3. Troca de primeiro esquema 8. Não realizou 9. Não se aplica		1. Manteve-se sem tratamento <input type="checkbox"/> 2. Manteve-se em primeiro esquema <input type="checkbox"/> 3. Mudou de condição (sem esquema e iniciou tratamento) 4. Mudou de condição (estava em primeiro esquema e mudou de tratamento) 5. Não realizou 2º exame 9. Não se aplica
132. Em relação ao espessamento da camada média íntima da carótida nas duas avaliações:		133. Em relação às placas de ateroma na camada média íntima da carótida nas duas avaliações:		134. Fez uso de droga hipolipemiante entre o 1º e 2º USG?
1. Não ocorreu <input type="checkbox"/> 2. Ocorreu no segundo exame 3. Aumentou (estava espessada e houve aumento) 4. Estabilização (estava espessada e não houve aumento) 5. Redução (estava espessada e houve redução)		1. Não ocorreu <input type="checkbox"/> 2. Surgiu no segundo exame 3. Aumentou (em número) 4. Estabilizou (presente nos dois exames) 5. Reduziu (em número)		1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não 8. Ignorado
XI – DESFECHO DO ERGOMÉTRICO				
TESTE ERGOMÉTRICO 1º TESTE (Avaliação de isquemia por teste ergométrico)				
135. Teste ergométrico (1º) realizado				
1. Sim Data ____/____/____ <input type="checkbox"/> 2. Não				
136. EM REPOUSO				
1. FC (frequência cardíaca) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg		4. ECG(eletrocardiograma): 4.1. Ritmo _____ 4.2. Eixo _____ 4.3. Arritmia _____ 4.3.1. Sim 4.3.2. Não		
3. Segmento ST 3.1. Normal <input type="checkbox"/> 3.2. Alterado		Supradesnívelamento <input type="text"/> <input type="text"/> mm Infradesnívelamento <input type="text"/> <input type="text"/> mm		

<p>137. Durante esforço máximo</p> <p>1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> bpm/min</p> <p>2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mmHg</p> <p> PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mmHg</p> <p>3. Segmento ST</p> <p> 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p> 3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> mm</p> <p> Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> mm</p> <p>4. Tempo de esforço máximo <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> min <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> seg</p> <p>5. Inclinação da esteira <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> %</p> <p>6. VO₂ <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> ml/kg min</p>																			<p>138. Pós esforço com 1 minuto</p> <p>1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> bpm/min</p> <p>2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mmHg</p> <p> PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mmHg</p> <p>3. Segmento ST</p> <p> 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p> 3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> mm</p> <p> Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> mm</p>													
<p>139. Pós esforço com 6 minutos</p> <p>1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> bpm/min</p> <p>2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mmHg</p> <p> PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> mmHg</p> <p>3. Segmento ST</p> <p> 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p> 3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> mm</p> <p> Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> mm</p>														<p>140. Sintomas</p> <p>1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p>																		
<p>141. Dor torácica típica</p> <p>1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>			<p>142. Limitante</p> <p>1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>			<p>143. Surgimento da dor</p> <p>1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>			<p>144. Dispnéia</p> <p>1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>																							
<p>145. Limitante</p> <p>1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>			<p>146. Surgimento da dispnéia</p> <p>1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Pós esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>			<p>147. Claudicação</p> <p>1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>			<p>148. Limitante</p> <p>1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>																							
<p>149. Surgimento da claudicação</p> <p>1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Pós-esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>			<p>150. Exame físico: Rncos e sibilos</p> <p>1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>			<p>151. Exame físico: Crepitações</p> <p>1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>			<p>152. Exame físico: Crepitações</p> <p>1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Pós-esforço <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>																							
<p>153. Arritmias no Repouso</p> <p>1. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></p>						<p>154. Arritmias no pré-esforço</p> <p>1. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></p>						<p>155a. Arritmias no esforço</p> <p>1. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></p> <p> 2.2. Frequência <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></p> <p> 2.2.1. Pouco freqüente</p> <p> 2.2.2. Freqüente</p> <p> 2.2.3. Raras</p> <p> 2.2.4. Ocasionais</p>									<p>155b. Arritmias no pós-esforço</p> <p>1. Não <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p>2. Sim <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table></p> <p> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></p> <p> 2.2. Evolução da arritmia <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table></p> <p> 2.2.1. Não apresentou arritmia</p> <p> 2.2.2. Arritmia semelhante</p> <p> 2.2.3. Arritmia mais freqüente</p> <p> 2.2.4. Arritmia menos frequente</p>											

ES supra-ventriculares ES ventriculares EV ventriculares e supra-ventriculares Batimentos de fusão Períodos de Taquicardia supra ventricular Períodos de Taquicardia ventricular Ritmo juncional Fibrilação atrial P-R curto Síndrome de Wolf-Park.-White BAV de 1° Grau	BAV de 2° Grau tipo I BAV de 2° Grau tipo II BAV Total Bloqueio sino-atrial Dissociação AV Bloqueio de Ramo Direito Bloqueio de Ramo Esquerdo Bloqueio divisional antero-sup E Bloqueio divisional post-inferior Comando de MP MP-inibido
156. Critério de interrupção 1. Cansaço físico/fadiga muscular <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2. Dor nos membros inferiores 3. Dispnéia 5. Dor torácica – progressiva ou intensa 6. Arritmias 7. Alterações do segmento ST 8. Alterações da frequência cardíaca 9. Sem informação 10. Não se aplica	157. Conclusão final teste ergométrico 1. Normal <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2. Alterado 2.1. Sintoma <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2.2. Exame físico 2.3. PA 2.4. Arritmia 2.5. ST
158. Escore de Duke <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> Formula: tempo (minutos) -5x (infradesnível de ST em mm) -4x (dor torácica: 0=sem dor, 1=dor não limitante, 2= dor limitante)	Risco de DAC 1. Baixo risco ≤ 5 2. Risco intermediário +4 a -10 3. Alto risco ≤ -11 9. Não se aplica <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
TESTE ERGOMÉTRICO 2º TESTE (Avaliação de isquemia por teste ergométrico) 159. Teste ergométrico (1º) realizado	
1. Sim Data ____/____/____ <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 2. Não	
160. EM REPOUSO	
1. FC (frequência cardíaca) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> 3.2. Alterado Supradesnivelamento <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> mm Infradesnivelamento <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> mm	4. ECG(eletrocardiograma): 4.1. Ritmo _____ 4.2. Eixo _____ 4.3. Arritmia 4.3.1. Sim 4.3.2. Não

<p>161. Durante esforço máximo</p> <p>1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> bpm/min</p> <p>2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mmHg</p> <p>PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mmHg</p> <p>3. Segmento ST</p> <p>3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table></p> <p>3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mm</p> <p> Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mm</p> <p>4. Tempo de esforço máximo <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> min <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> seg</p> <p>5. Inclinação da esteira <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> %</p> <p>6. VO₂ <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> MI/kg min</p>		<p>162. Pós esforço com 1 minuto</p> <p>1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> bpm/min</p> <p>2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mmHg</p> <p>PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mmHg</p> <p>3. Segmento ST</p> <p>3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table></p> <p>3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mm</p> <p> Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mm</p>	
<p>163. Pós esforço com 6 minutos</p> <p>1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> bpm/min</p> <p>2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mmHg</p> <p>PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mmHg</p> <p>3. Segmento ST</p> <p>3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table></p> <p>3.2. Alterado Supradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mm</p> <p> Infradesnivelamento <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mm</p>		<p>164. Sintomas</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/></p>	
<p>165. Dor torácica típica</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>	<p>166. Limitante</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>	<p>167. Surgimento da dor</p> <p>1. Durante esforço <input type="checkbox"/></p> <p>2. Pós esforço <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>	<p>168. Dispnéia</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>
<p>169. Limitante</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>	<p>170. Surgimento da dispnéia</p> <p>1. Durante esforço <input type="checkbox"/></p> <p>2. Pós esforço <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>	<p>171. Claudicação</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>	<p>172. Limitante</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>
<p>173. Surgimento da claudicação</p> <p>1. Durante esforço <input type="checkbox"/></p> <p>2. Pós esforço <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>	<p>142. Exame físico: Roncos e sibilos</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>	<p>175. Exame físico: Crepitações</p> <p>1. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2. Não <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>	<p>176. Exame físico: Crepitações</p> <p>1. Durante esforço <input type="checkbox"/></p> <p>2. Pós esforço <input type="checkbox"/></p> <p>8. Sem informação</p> <p>9. Não se aplica</p>
<p>177. Arritmias no Repouso</p> <p>1. Não <input type="checkbox"/></p> <p>2. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table></p>	<p>178. Arritmias no pré-esforço</p> <p>1. Não <input type="checkbox"/></p> <p>2. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table></p>	<p>179a. Arritmias no esforço</p> <p>1. Não <input type="checkbox"/></p> <p>2. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table></p> <p>2.2. Frequência <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table></p> <p>2.2.1. Pouco freqüente</p> <p>2.2.2. Freqüente</p> <p>2.2.3. Raras</p> <p>2.2.4. Ocasionais</p>	<p>179b. Arritmias no pós-esforço</p> <p>1. Não <input type="checkbox"/></p> <p>2. Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table></p> <p>2.2. Evolução da arritmia <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table></p> <p>2.2.1. Não apresentou arritmia</p> <p>2.2.2. Arritmia semelhante</p> <p>2.2.3. Arritmia mais freqüente</p> <p>2.2.4. Arritmia menos freqüente</p>

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

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

IV CONDIÇÃO SOCIO-ECONOMICA INDIVIDUO			
34 - Você sabe ler e escrever 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	35 - Qual foi a última série que você estudou e passou de ano ? 1. 1 a 9 Série <input type="checkbox"/> 2. 10 a 12 Série 3. 13 a 19 Série	36 - Na semana passada, você trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	
37 - Qual é a sua ocupação ? <input type="text"/>	38 - Você possui outro tipo de rendimento ? 1 - Sim 2 - Não (se sim vá para questão 40) 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/>	39 - Você recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo ? 1 - Auxílio doença 2 - Aposentadoria por invalidez 3 - Aposentadoria por tempo de serviço 4 - Loas 5 - Aluguel 6 - Outros 7 - Não <input type="checkbox"/>	
40 - Quanto de dinheiro o você recebeu no mês passado ? R\$ <input type="text"/>			
V HÁBITOS DE VIDA			
(hábitos / dieta)			
Você se alimenta com algum dos alimentos abaixo todos os dias?			
41 - Leite 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 43) <input type="checkbox"/>	42 - Quantos copos de leite o você toma por dia? (01 copo de 250ml = 300mg de cálcio) 1 - Um copo 2 - Dois copos 3 - Três copos <input type="checkbox"/>	43 - Iogurte 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 44) <input type="checkbox"/>	
43.1 - Quantas porções de iogurte o você toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) 1 - Uma porção 2 - Duas porções 3 - Três ou mais porções <input type="checkbox"/>	44 - Coalhada 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 45) <input type="checkbox"/>	44.1 - Quantas porções de coalhada o senhor toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) (1 pote) 1 - Uma porção 2 - Duas porções 3 - Três ou mias porções <input type="checkbox"/>	
45 - Queijo 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 46) <input type="checkbox"/>	45.1 - Quantas porções de queijo o você come por dia? (01 porção de queijo = 30g (fatia grossa) equivalente a 300mg de cálcio) 1 - Uma porção 2 - Duas porções <input type="checkbox"/>	46 - Verduras 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	47 - Frutas 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>
(hábitos / atividade física)			
Pense em todas as atividades físicas vigorosas (pessada) que você realizou nos últimos 7 dias. Atividades físicas vigorosas são atividades que exigem esforço físico intenso e faz você respirar muito mais intensamente que o normal. Pense apenas naquelas atividades que você realizou por pelo menos dez minutos de cada vez.			
48 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou atividades físicas vigorosas tais como levantar objetos pesados, cavar, fazer ginástica ou andar de bicicleta em velocidade ? <input type="text"/> dias por semana <input type="checkbox"/> nenhuma atividade física vigorosa (vá para a questão 50)		49 - Quanto tempo você passava fazendo atividades físicas vigorosas num desses dias ? <input type="text"/> horas por dia <input type="text"/> minutos por dia <input type="checkbox"/> não sei/não tenho certeza	
Pense em todas as atividades físicas moderadas que você realizou nos últimos 7 dias. Atividades físicas moderadas são atividades que exigem esforço físico moderado e fazem você respirar um pouco mais intensamente que o normal. Pense apenas naquelas atividades que você realizou por pelo menos dez minutos de cada vez.			
50 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou atividades físicas moderadas tais como andar de bicicleta em velocidade normal, carregar pesos leves, jogar tênis em dupla? Não inclua caminhada. <input type="text"/> dias por semana <input type="checkbox"/> não realizei nenhuma atividade física moderada (vá para a questão 52)		51 - Quanto tempo você costumava passar fazendo atividades físicas moderadas num desses dias ? <input type="text"/> horas por dia <input type="text"/> minutos por dia <input type="checkbox"/> não sei/ não tenho certeza	

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

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

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

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

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

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

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

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DE RETORNO

FICHA DE MONITORAMENTO			
Coorte <input type="checkbox"/> Cardiovascular <input type="checkbox"/> Alterações metabólicas <input type="checkbox"/>	Retorno (em meses) 6 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/> 18 <input type="checkbox"/>	Data da entrevista ____/____/____	
IDENTIFICAÇÕES			
1- Número do prontuário <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	2 - Nome _____		3 - Data de nascimento ____/____/____
4 - Nome da mãe _____		5 - Número de identificação na pesquisa <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
6 - Nome do entrevistador _____		7 - Mudou de endereço ? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	
Se mudou de endereço, atualizar.			
8 - Qual a cidade que você mora _____	9 - Endereço: Rua _____		
10 - Nr. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	11 - Apto. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	12 - Bl. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
13 - Bairro _____	14 - Estado _____	15 - CEP <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
16 - Tel.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	17 - Cel.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	18 - Tel. Visinha / Orelhão <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
19 - Dê um ponto de referência para chegar na sua casa: _____			
INFECÇÃO PELO HIV/aids			
20 - Atualmente, você está apresentando alguns destes problemas ?			
20.1 - Diarréia por 30 dias ou mais? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	20.2 - Caspa na face e couro cabeludo e/ou problemas de pele? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	20.3 - Sapinho na boca ou cândida? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	20.4 - Gânglios (lândrias) em pelo menos dois locais do corpo há mais de um mês 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>
21 - Você percebeu alguma mudança na aparência do seu corpo após o início do tratamento para o HIV nos últimos 6 meses? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/>		22 - Você acha que os seus braços estão afinando? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (vai para questão 24) <input type="checkbox"/>	23 - Há quanto tempo? 1 - Dias <input type="checkbox"/> 2 - Meses <input type="checkbox"/> 3 - Anos <input type="text"/> <input type="text"/>
24 - O quanto está mudança é percebida? 1 - Apenas eu percebo quando me olho atentamente <input type="checkbox"/> 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu <input type="checkbox"/> 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também <input type="checkbox"/> 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança <input type="checkbox"/>		25 - Você acha que as suas pernas estão afinando? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (vai para questão 27) <input type="checkbox"/>	26 - Há quanto tempo? 1 - Dias <input type="checkbox"/> 2 - Meses <input type="checkbox"/> 3 - Anos <input type="text"/> <input type="text"/>
27 - O quanto está mudança é percebida? 1 - Apenas eu percebo quando me olho atentamente <input type="checkbox"/> 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu <input type="checkbox"/> 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também <input type="checkbox"/> 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança <input type="checkbox"/>		28 - Você acha que as veias dos seus braços estão mais salientes? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (vai para questão 30) <input type="checkbox"/>	29 - Há quanto tempo? 1 - Dias <input type="checkbox"/> 2 - Meses <input type="checkbox"/> 3 - Anos <input type="text"/> <input type="text"/>

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

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

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

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

Recife, ____ de _____ de 2007.

Assinatura do paciente ou responsável

Demócrito de Barros Miranda Filho
Coordenador da Pesquisa

Primeira Testemunha

Segunda Testemunha

APÊNDICE E – ANTIRRETROVIRAIS

Relação dos antirretrovirais classificados pelo esquema terapêutico

Tratamento Antirretroviral	Abreviação	Nome Comercial
Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos (ITRN) e Nucleotídeos (ITRtN)		
1. Abacavir	ABC	Ziagen
2. Didanosina	ddl	Videx
3. Estavudina	D4T	Zerit
4. Emtricitabine	FTC	Emtriva
5. Lamivudina	3TC	Epivir
6. Tenofovir	TDF	Viread
7. Zalcitabina	DDC	Hivid
8. Zidovudina + Lamivudina AZT + 3TC -		Biovir
9. Zidovudina	AZT	Retrovir
Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeos (ITRNN)		
10. Efavirenz	EFZ	Stocrin
11. Nevirapina	NVP	Viramune
11.1 Delavirdina	DLV	Rescriptor
11.2 Etravirina	ETR	Intence
11.3 Rilpivirina	RPV	
Inibidor da Protease (IP)		
12. Amprenavir/Ritonavir	APV/r	Agenerase
13. Atazanavir	ATV	Reyataz
14. Atazanavir/Ritonavir	ATV/r	
15. Darunavir	DRV	Prezista
16. Indinavir	IDV	Crixivan
17. Indinavir/Ritonavir	IDV/r	
18. Lopinavir/Ritonavir	LPV/r	Kaletra
19. Nelfinavir	NFV	Viracept
20. Ritonavir	RTV	Norvir
21. Saquinavir	SQ	Inviras
22. Saquinavir/Ritonavir	SQV/r	
23. Tipranavir	TPV	Aptivus
23.1 Nelfinavir	NFV	Viracept
23.2 Fosamprenavir	FPV	Telzir
Inibidor de Integrase		
24. Raltegravir	RAL	Isentress
24.1 Elvitegravir	EVG	Vitekta
24.2 <u>Dolutegravir</u>	DTG	Tivicay
Inibidor de Fusão		
25. Enfuvirtida	ENF ou T-20	Fuzeon
Inibidor de Co-receptores CCR5		
26. Maraviroc	MVC	Celsentri

Fonte: FDA (atualizado em 12/01/2015)

APÊNDICE F – DOENÇAS OPORTUNISTAS

Relação das doenças oportunistas segundo critério do CDC

Doenças Oportunistas

Candidose de esôfago, traqueia, ou pulmão
Cancer cervical invasivo
Coccidioidomicose
Criptococose
Criptosporidiose com diarreia persistindo por um período superior a um (1) mês
Citomegalovirose (em particular retiniana CMV)
Encefalopatia determinada pelo HIV
Herpes simples: úlcera crônica (período superior a (1) mês); ou bronquite, pneumonia, ou esofagite
Histoplasmose
Isosporidiose intestinal crônica, por um período superior a um (1) mês
Sarcoma de Kaposi
Linfoma, Múltiplas formas
Micobactérias não-tuberculosas
Tuberculose disseminada ou extra-pulmonar
Pneumonia por *Pneumocystis carinii*
Pneumonia recorrente
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus)
Sepse recorrente, *Salmonella*
Toxoplasmose cerebral
Síndrome de Emaciação

Fonte: CDC (atualizado em janeiro de 2016 e visitado em abril de 2016, <http://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html>)

ANEXOS

**ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ**



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

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

Reunião: 26/09/2006

Parecer/CEP/HUOC 127/2006

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

Pesquisador Principal: Demócrito de Barros Miranda Filho

Resultado: APROVADO

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

ANEXO B – DECLARAÇÃO DE REGISTRO

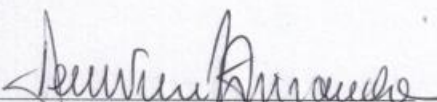
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PERNAMBUCO

Declaração

Recife, 28 de Outubro de 2015

Declaro, para os devidos fins, que a pesquisa da **Investigação prospectiva sobre lipodistrofia e alterações metabólicas (síndrome metabólica e perda de massa óssea) como efeito adverso da terapia antirretroviral em adultos, adolescentes e crianças com HIV/Aids no estado de Pernambuco**, está registrado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (protocolo nº. 127/2006) e registrado com o CAAE nr. 1210611300000. O projeto intitulado “**O uso de Modelos de Equações Estruturais na análise dos principais mecanismos de desenvolvimento de lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/aids**” é um subprojeto do projeto acima, e está em execução no Curso **Doutorado em Saúde Pública – CPqAM/FIOCRUZ/MS**, pelo aluno George Tadeu Nunes Diniz.

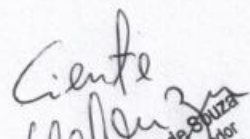
Atenciosamente,



Demócrito de Barros Miranda Filho
Professor Associado FCM-UPE
Coordenador do Projeto



Dr. Ricardo A. de A. Ximenes
CREMEPE: 5273



Dr. Wayner Vieira de Souza
Docente/Pesquisador
Mat. SIAPC 1163678
CPqAM/Fiocruz

ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PERNAMBUCO

Carta de anuência

Recife, 04 de Novembro de 2013

Declaro, para os devidos fins, que autorizo o uso do banco de dados da **Investigação prospectiva sobre lipodistrofia e alterações metabólicas (síndrome metabólica e perda de massa óssea) como efeito adverso da terapia anti-retroviral em adultos, adolescentes e crianças com HIV/Aids no estado de Pernambuco**, para análise que será realizada no projeto intitulado *“O uso de Modelos de Equações Estruturais na análise dos principais mecanismos de desenvolvimento de lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV/aids”* a ser executado no Curso **Doutorado em Saúde Pública – CPqAM/FIOCRUZ/MS**, pelo aluno George Tadeu Nunes Diniz.

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'Demócrito de Barros Miranda Filho', is written over a horizontal line.

Demócrito de Barros Miranda Filho
Professor Associado FCM-UPE
Coordenador do Projeto