

FLÁVIA MACHADO GONÇALVES SOARES

POLIMETILMETACRILATO NO TRATAMENTO DA LIPOATROFIA FACIAL  
ASSOCIADA AO HIV/AIDS: IMPACTO NA CONTAGEM DE CD4 E NA QUALIDADE  
DE VIDA

BRASÍLIA, 2011

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FLÁVIA MACHADO GONÇALVES SOARES

POLIMETILMETACRILATO NO TRATAMENTO DA LIPOATROFIA FACIAL  
ASSOCIADA AO HIV/AIDS: IMPACTO NA CONTAGEM DE CD4 E NA QUALIDADE  
DE VIDA

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Mestre em  
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Izelda Maria C. Costa

BRASÍLIA  
2011

FLÁVIA MACHADO GONÇALVES SOARES

POLIMETILMETACRILATO NO TRATAMENTO DA LIPOATROFIA FACIAL  
ASSOCIADA AO HIV/AIDS: IMPACTO NA CONTAGEM DE CD4 E NA QUALIDADE  
DE VIDA

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Mestre em  
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília.

Aprovado em 19 de janeiro de 2011

BANCA EXAMINADORA

Izelda Maria Carvalho costa  
Universidade de Brasília

Celeste Aída Nogueira Silveira  
Universidade de Brasília

Carmem Déa Ribeiro de Paula  
Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho a todos os pacientes que perseveraram na luta contra doenças que geram estigma e buscam o resgate de sua autoestima e qualidade de vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, fonte de todas as minhas forças.

Aos meus pais, de quem recebi o legado do precioso amor aos estudos.

Aos meus sobrinhos, Lucas, Sofia, Amanda e Mariana, por me proporcionarem tantos momentos de alegria.

À Profa. DRA. Izelda Costa, exemplo de dedicação, profissionalismo e humanidade.

À colega DRA. Lívia Borba, pela colaboração no tratamento dos pacientes desse estudo.

Ao Luis Márcio, meu grande incentivador para o ingresso no curso de Mestrado, pelo apoio e carinho.

A todos os pacientes que por mim passaram ao longo da minha carreira, em particular àqueles que fizeram parte deste estudo, razão maior da minha busca por conhecimento.

*“Cada um sabe a dor e alegria de ser o que é.”*

*(Caetano Veloso)*

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Os anti-retrovirais mudaram a morbimortalidade associada à infecção pelo HIV/AIDS, mas trouxeram efeitos adversos preocupantes. A Síndrome Lipodistrófica Associada ao HIV/AIDS tem origem multifatorial, mas está fortemente associada ao uso dos anti-retrovirais. Compreende alterações na distribuição da gordura corporal, acompanhada ou não de alterações metabólicas. A perda da gordura da face, chamada lipoatrofia facial, é dos sinais mais estigmatizantes da síndrome. **OBJETIVOS:** Avaliar o tratamento da lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS com implante de polimetilmetacrilato. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo com 44 pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, portadores de lipoatrofia facial clinicamente detectável e sem tratamento prévio, atendidos de julho/2009 a dezembro/2010. Foi realizado implante subcutâneo ou supraperiosteal de polimetilmetacrilato para preenchimento das áreas atróficas. **RESULTADOS:** Dos 44 pacientes, 72,72% eram do sexo masculino e 27,27% do feminino, e idade média de 44,38 anos. Antes do tratamento, 82% dos pacientes apresentavam carga viral indetectável, que aumentou para 88,6% após o tratamento, mas sem significância estatística. A contagem de CD4+ antes do implante variou de 209 a 1293, com média de 493,97. Após o tratamento, essa média aumentou significativamente para 548,61. A renda familiar média antes e depois do tratamento não variou significativamente, bem como o percentual de pacientes empregados. Os pacientes satisfeitos ou muito satisfeitos com sua autoimagem aumentaram significativamente após o tratamento, de 5% para 93%. Em escala de 0 a 10, a média de satisfação com a imagem subiu de 4,54 para 8,96. A lipoatrofia era impactante para 93% dos pacientes antes do tratamento e para 2% após. Cerca de 38% dos pacientes apresentavam comorbidades e utilizavam outras medicações além dos anti-retrovirais. O índice de lipoatrofia facial médio foi de 9,25, variando de 1,6 a 19,2. O acometimento malar foi o mais frequente, presente em 100% dos pacientes. O volume médio total de polimetilmetacrilato implantado foi de 16,71 ml, variando de 4 a 40 ml, com intervalo médio entre as sessões de 1,6 meses. O número médio de sessões foi 2,4, variando de 1 a 5. Todos os pacientes ficaram satisfeitos ou muito satisfeitos com o tratamento. A qualidade de vida global não melhorou significativamente, mas os setores avaliados referentes à satisfação com a vida e

preocupação com o sigilo sim. Em escala de 0 a 10, a média de satisfação com os resultados foi 9,33, e a média para o desconforto do tratamento 5,09. A dor foi a principal dificuldade encontrada, citada por 43% dos pacientes. Para 93% dos pacientes, o tratamento foi impactante ou muito impactante, sendo a relação com os amigos o setor mais beneficiado. Apenas 2 pacientes (4,54%) apresentaram efeitos adversos relacionados ao tratamento, referentes a quadro de herpes zoster e herpes simples após o procedimento, ambos com boa evolução. CONCLUSÃO: O tratamento da lipoatrofia facial com implante de polimetilmetacrilato mostrou-se terapêutica segura com altos índices de satisfação e baixa incidência de efeitos adversos. A qualidade de vida melhorou em alguns setores avaliados. O aumento estatisticamente significativo da contagem de CD4 mostrou impacto do tratamento sobre a progressão da doença.

Palavras-chave: HIV; Terapia Anti-Retroviral de Alta Atividade; Síndrome da Lipodistrofia Associada ao HIV; Terapêutica; Cirurgia; Polimetil Metacrilato; Avaliação de Resultados de Intervenções Terapêuticas; Carga Viral; Linfócitos T CD4-Positivos; Qualidade de Vida.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Antiretroviral therapy has changed the morbidity and mortality associated with HIV infection/AIDS, but brought troubling adverse effects. Lipodystrophy Syndrome in HIV / AIDS is multifactorial in origin but it's strongly associated with the use of antiretrovirals. It includes changes in body fat distribution, with or without metabolic changes. The loss of facial fat, called facial lipoatrophy, is the most stigmatizing syndrome sign. **OBJECTIVES:** To evaluate HIV/AIDS associated facial lipoatrophy treatment with implantation of polymethylmethacrylate. **METHODS:** A prospective study with 44 patients including males and females, over 18 years, suffering from facial lipoatrophy clinically detectable naïve treated between 2009 July to 2010 December. They underwent sessions of subcutaneous or supraperiosteal implant of polymethylmethacrylate to fill the atrophic areas. **RESULTS:** There were 72.72% male and 27.27% female, mean age of 44.38 years. Before treatment, 82% of patients had undetectable viral load, which increased to 88.6% after treatment, but without statistical significance. The CD4 count before implantation ranged from 209 to 1293, averaging 493.97. After treatment, the average increased significantly to 548.61. The average household income before and after treatment did not vary significantly, and the percentage of patients employed didn't either. The percentage of patients satisfied or very satisfied with their self-image increased significantly after treatment, from 5% to 93%. On a scale of 0 to 10, the average score for self-image satisfaction has increased from 4.54 to 8.96. Facial lipoatrophy impact on patients' lives was present in 93% before treatment and after on 2%. About 38% of patients had comorbidities and used other medications in addition to the antiretroviral therapy. The facial lipoatrophy score average was 9.25, ranging from 1.6 to 19.2 and 45.46% of patients showed score between 6 and 10, considered moderate lipodystrophy. Malar involvement was the most frequent, present in 100% of patients. The total average volume of polymethylmethacrylate implanted per patient was 16.71 ml, ranging from 4 to 40 ml, mean interval between sessions of 1.6 months. The average number of sessions was 2.4, ranging from 1 to 5. All patients were satisfied or very satisfied with treatment. The overall quality of life showed no significant change, but the life satisfaction and concerns about the confidentiality was significant improvement. On a scale of 0 to 10, the average score

of satisfaction was 9.33 and the average score for the discomfort of treatment was 5.09. Pain was the main difficulty related to treatment, mentioned by 43% of patients. For 93% of patients, treatment was impactful or very impactful, and the friends' relationship benefited most. Only 2 patients had adverse effects, referring to herpes zoster and herpes simplex after the treatment, both with good outcome. CONCLUSION: The treatment of facial lipoatrophy with polymethylmethacrylate implant proved to be a safe therapy with high satisfaction and low incidence of adverse effects. The quality of life improved in some areas evaluated. The statistically significant increase in CD4 count after treatment showed the impact of treatment on disease progression.

Keywords: HIV; Highly Active Antiretroviral Therapy; HIV-Associated Lypodystrophy Syndrome; Therapeutics; Surgery; Polymethyl Methacrylate; Evaluation of Results of Therapeutic Interventions; Viral Load; CD4-Positive T-Lymphocytes; Quality of Life.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Lipoatrofia da perna.....	28
Figura 2 Lipoatrofia dos membros superiores.....	28
Figura 3 Visualização dos vasos temporais e do arcabouço ósseo da face.....	36
Figura 4 Acentuação dos sulcos nasogenianos.....	37
Figura 5 Lipoatrofia facial com visualização do arcabouço ósseo da face.....	37
Figura 6 Áreas deprimidas na região bucal por atrofia da gordura de Bichat.....	38
Figura 7 Atrofia da gordura facial, conferindo aspecto envelhecido à face.....	38
Figura 8 Paciente com lipoatrofia temporal, pré-auricular e malar.....	39
Figura 9 Paciente portador de LF leve ou grau I, com ILA=4,8.....	40
Figura 10 Paciente com ILA=6,3, LF moderada ou grau II.....	41
Figura 11 Paciente do estudo com LF grau III ou grave, ILA=13,6.....	41
Figura 12 Paciente do estudo com lipoatrofia facial grau IV (ILA=18,2).....	42
Figura 13 Registro fotográfico da carteira de identidade da mesma paciente.....	42
Figura 14 Distribuição dos pacientes de acordo com a idade.....	67
Figura 15 Distribuição dos pacientes do estudo de acordo com a faixa de contagem de células CD4+ antes e após o tratamento.....	69
Figura 16 Distribuição dos pacientes por renda familiar antes e após o tratamento (em salários mínimos).....	71
Figura 17 Avaliação da satisfação dos pacientes com a imagem antes e após o tratamento.....	72
Figura 18 Distribuição dos pacientes por grau de gravidade da LF.....	75
Figura 19 Distribuição dos pacientes de acordo com o número de sessões de implante de PMMA.....	77
Figura 20 Distribuição dos pacientes de acordo com a quantidade de PMMA implantada para tratamento da LF.....	77
Figura 21 Paciente com LF grau IV (ILA 19,2), antes e após o implante.....	81
Figura 22 Paciente com LF grau IV (ILA 17,6) antes e após o implante.....	82

Figura 23 Paciente com LF grau IV (ILA 16,6) antes e após o implante .....	82
Figura 24 Paciente portador de LF grau IV (ILA=15,1) antes e após o implante.....	83
Figura 25 Paciente com LF grau III (ILA 11,9) antes e após o implante.....	83
Figura 26 Paciente portador de LF grau III (ILA 10,2) antes e após o implante.....	83
Figura 27 Paciente portador de LF grau III (ILA=10,4) antes e após o implante .....	84
Figura 28 Paciente portador de LF grau III (ILA=10,1) antes e após o implante .....	84
Figura 29 Paciente com LF grau II (ILA=8,8), antes e após o implante.....	84
Figura 30 Paciente com LF grau II (ILA 6) antes e após o implante.....	85
Figura 31 Paciente portador de LF grau II (ILA=9) antes e após o implante.....	85
Figura 32 Paciente portador de ILA=9, LF grau II, antes e após implante.....	85
Figura 33 Paciente com LF grau I (ILA 4,8 ) antes e após o tratamento.....	86
Figura 34 Paciente portador de LF grau I (ILA=6,2) antes e após o implante.....	86
Figura 35 Paciente de rosto triangular, antes e após implante de PMMA.....	107
Figura 36 Paciente com LF grau II e flacidez facial, antes e após o implante.....	108
Figura 37 Paciente em posição oblíqua mostrando as linhas de expressão.....	108
Figura 38 Paciente com assimetria facial, antes do tratamento.....	109
Figura 39 A mesma paciente após implante: melhora da assimetria facial.....	109
Figura 40 Paciente com LF e cicatrizes de acne, antes e após o implante.....	110
Figura 41 Paciente antes do tratamento com implante de PMMA.....	115
Figura 42 Paciente após o tratamento: presença de preenchimento palpável .....	115
Figura 43 Paciente apresentando lesões com disposição zosteriforme.....	116
Figura 44 O mesmo paciente após resolução das lesões.....	117

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com o gênero.....	67
Tabela 2 – Carga viral antes e após o tratamento (em cópias virais/ml sangue).....	68
Tabela 3 – Distribuição por faixa de contagem de células CD4+ antes e após o tratamento.....	68
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes de acordo com a renda familiar antes e após o tratamento (em salários mínimos).....	71
Tabela 5 – Satisfação com a autoimagem antes e após o tratamento.....	72
Tabela 6 – Presença de impacto negativo causado pela LF na vida dos pacientes antes e após o tratamento.....	73
Tabela 7 – Setores afetados negativamente pela LF antes e após o tratamento.....	73
Tabela 8 – Qualidade de vida, por setores, antes e após o tratamento.....	75
Tabela 9 – Zonas faciais acometidas pela LF.....	76
Tabela 10 – Distribuição dos pacientes por grau de satisfação alcançado com os resultados do tratamento.....	78
Tabela 11 – Dificuldades encontradas referentes ao tratamento.....	79
Tabela 12 – Presença de impacto positivo na vida dos pacientes decorrente do tratamento da LF.....	80
Tabela 13 – Grau de impacto do tratamento da LF.....	80
Tabela 14 – Quesitos com melhora após o tratamento.....	80
Tabela 15 – Conclusão das análises estatísticas das variáveis comparadas.....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA.....	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AIDS.....	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ARV.....	Anti-retrovirais
CDC.....	Centers for Disease Control
DEXA .....	<i>Dual X-ray absorptiometry</i>
DF.....	Distrito Federal
DNA .....	Ácido desoxirribonucléico
DM.....	Diabetes mellitus
TNF $\alpha$ .....	Fator de necrose tumoral $\alpha$
FDA.....	Food and Drug Administration
HAART.....	Highly Active Antiretroviral Therapy
HC.....	Hormônio de Crescimento
HIV.....	Vírus da Imunodeficiência Humana
HDL.....	High-density lipoproteins
HRAN.....	Hospital Regional da Asa Norte
ILA.....	Índice de Lipoatrofia Facial
IF.....	Inibidores de fusão
IP.....	Inibidores de protease
ITRN.....	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos
ITRNN.....	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleotídeos
LDL.....	Low-density lipoproteins
MG.....	Miligrama
ML.....	Mililitro
MS.....	Ministério da Saúde
MMWR.....	Morbidity and Mortality Weekly Report
OMS.....	Organização Mundial de Saúde
PCR.....	Reação em cadeia da polimerase
PMMA.....	Polimetilmetacrilato
PPAR-gama .....	Receptor gama ativado por proliferador de peroxisoma
RM.....	Ressonância Magnética
RNA.....	Ácido ribonucléico

SLHIV..... Síndrome lipodistrófica do HIV  
SREBP-1..... Steroid regulatory element binding protein-1c  
SES..... Secretaria de Estado de Saúde  
SUS..... Sistema Único de Saúde  
TARV..... Terapia anti-retroviral  
TC..... Tomografia Computadorizada  
TGC..... Triglicérides  
UNAIDS..... United Nations Programs on HIV/AIDS  
US..... Ultrassom  
VHB..... Vírus da Hepatite B  
VHC..... Vírus da Hepatite C

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.....	18
1.1.1 Histórico.....	18
1.1.2 Imunopatogênese.....	19
1.1.3 Epidemiologia.....	21
1.1.4 Terapia anti-retroviral.....	22
1.2 Lipodistrofia associada ao HIV/AIDS.....	24
1.2.1 Histórico.....	24
1.2.2 Apresentação Clínica.....	25
1.2.3 Diagnóstico.....	29
1.2.4 Epidemiologia.....	31
1.2.5 Fisiopatogênese.....	32
1.3 Lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS.....	36
1.3.1 Definição.....	36
1.3.2 Classificação.....	39
1.3.3 Impacto psicológico.....	43
1.3.4 Tratamento.....	44
1.3.4.1 Tratamentos conservadores.....	44
1.3.4.2 Tratamentos cirúrgicos.....	47
1.3.4.2.1 Polimetilmetacrilato.....	48
1.3.4.2.2 Outros preenchedores cutâneos.....	53
2 OBJETIVOS.....	58
3 MÉTODOS.....	59
3.1 Tipo de estudo.....	59
3.2 Local e período de realização do estudo .....	59
3.3 Amostra.....	59
3.3.1 Critérios de inclusão.....	59

3.3.2 Critérios de exclusão.....	60
3.4 Rotinas.....	60
3.5 Procedimento cirúrgico.....	63
3.6 Análise estatística.....	64
3.7 Financiamento.....	66
3.8 Considerações éticas.....	66
4 RESULTADOS.....	67
4.1 Sexo.....	67
4.2 Idade.....	67
4.3 Carga Viral .....	68
4.4 Contagem de células CD4.....	68
4.5 Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV.....	69
4.6 Tempo de TARV.....	69
4.7 Comorbidades.....	69
4.8 Uso de medicações.....	70
4.9 Emprego.....	70
4.10 Renda familiar mensal.....	70
4.11 Satisfação com a imagem.....	71
4.12 Impacto negativo decorrente da LF.....	73
4.13 Setores afetados negativamente pela LF.....	73
4.14 Qualidade de vida.....	74
4.15 ILA.....	75
4.16 Regiões faciais afetadas pela LF.....	76
4.17 Número de sessões de aplicação do PMMA.....	76
4.18 Volume de PMMA.....	77
4.19 Intervalo de tempo entre as sessões.....	78
4.20 Satisfação com os resultados.....	78
4.21 Indicação do tratamento da LF a amigos.....	78
4.22 Dor.....	79
4.23 Dificuldades relacionadas ao tratamento.....	79
4.24 Complicações.....	79
4.25 Impacto do tratamento.....	80

4.26 Setores beneficiados pelo tratamento da LF.....	80
4.27 Consolidado das análises estatísticas comparativas.....	81
4.28 Imagens comparativas dos pacientes antes e após o tratamento da LF.....	81
5 DISCUSSÃO.....	87
6 CONCLUSÃO/RECOMENDAÇÕES.....	132
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	135
ANEXOS.....	149

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

#### 1.1.1 Histórico

Em junho de 1981, o *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR), do *Centers for Disease Control* (CDC), instituição responsável pela vigilância epidemiológica nos Estados Unidos, divulgou artigo relatando cinco casos de pneumonia causada pelo, à época, denominado *Pneumocystis carinii* em homens jovens anteriormente saudáveis, que tinham em comum o fato de serem homossexuais (1). Um mês depois, o MMWR divulgou outro artigo histórico sobre a epidemia da *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) relatando, desta vez, um surto de sarcoma de Kaposi e pneumonia por *Pneumocystis carinii* entre as comunidades homossexuais masculinas de Nova York e Los Angeles (2). Em dezembro de 1981, concluíram tratar-se de uma doença infecciosa. A procura de um agente causador de imunossupressão, constatada invariavelmente em todos os casos, tornou-se, então, uma prioridade.

A primeira indicação de que a AIDS seria causada por um retrovírus aconteceu em 1983, quando foi isolado um vírus com atividade de transcriptase reversa. Esse vírus é atualmente designado como vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1). Em 1986, um outro retrovírus foi isolado, sendo denominado vírus da imunodeficiência humana tipo 2 (HIV-2) (3).

Os modos de transmissão da AIDS tornaram-se conhecidos antes mesmo da identificação de seu agente etiológico, por meio da investigação epidemiológica. Foi quando surgiu a noção de grupo de risco, que acabou por colaborar com o aumento da discriminação a homossexuais e usuários de drogas, e para o surgimento de um pesado estigma para os portadores da AIDS. Posteriormente, verificou-se uma tendência à generalização da doença a toda população em alguns países afetados (4).

As práticas sexuais foram identificadas como importante via de transmissão do HIV desde as primeiras investigações sobre a doença. Estima-se que 75% a 85% das infecções por HIV ocorridas em todo o mundo tenham se dado através das práticas sexuais. Outra forma de transmissão do HIV, a perinatal ou vertical, pode ocorrer intraútero, durante o trabalho de parto, ou através da amamentação. A taxa de transmissão mãe/filho varia de 15% a 35%, na ausência da terapia anti-retroviral. A transmissão do HIV pelo sangue, por sua vez, é a via mais eficiente. O desenvolvimento de testes sorológicos cada vez mais sensíveis para a detecção do HIV reduziu consideravelmente o risco de transfusão sanguínea contaminada. O compartilhamento de material de injeção entre os usuários de drogas injetáveis exibe um grande potencial de disseminação do HIV e em alguns países representa o principal fator de risco para a infecção pelo vírus. Transplantes, diálise e outros procedimentos hospitalares, como a inseminação artificial, já foram descritos na literatura como formas de transmissão do HIV (4).

A primeira definição de caso de AIDS foi publicada no MMWR, em setembro de 1982, baseada exclusivamente na presença de infecções oportunistas, quando ainda não se dispunha de um teste que identificasse o HIV. O teste para identificar a presença do vírus passa a ser um item fundamental na definição de casos a partir de 1985. Em 1993, o CDC expandiu a definição de caso, incluindo as pessoas infectadas pelo HIV com contagem de células CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> de sangue, e ampliando a lista preexistente de doenças indicativas de AIDS. A definição de caso elaborada pelo CDC foi adotada e modificada por vários países, inclusive o Brasil. A primeira definição de caso de AIDS adotada pelo Brasil foi em 1987 (5).

### **1.1.2 Imunopatogênese**

Foi na década de 1990 que se começou a esclarecer os aspectos da infecção pelo HIV bem como o próprio funcionamento do sistema imune dos seres humanos.

A integração do genoma viral nas células infectadas, principalmente das células T, é a causa das principais alterações na expressão de genes da célula hospedeira, levando à destruição destas células bem como à de células não

infectadas. Os pacientes apresentam queda progressiva da função e do número de células T helper, acompanhada de hipergamaglobulinemia. Um desequilíbrio na rede de citocinas nos pacientes infectados poderia ser responsável, ao menos em parte, pelas alterações imunológicas que levam à AIDS. A infecção viral também causa mudanças na homeostase não imunológica com consequências no processo imunológico, como a elevação no nível da substância P que, por sua vez, aumenta a expressão do HIV nos monócitos. Ocorrem, ainda, mudanças nos processos celulares básicos, como o ciclo de regulação celular, resultando em morte celular programada prematura (6).

Três importantes populações de células são infectadas pelo HIV: os linfócitos T *helper* ou CD4+, os monócitos e os macrófagos. A maior parte da replicação viral ocorre em linfócitos CD4+ em sangue periférico ou em tecido linfóide. A marca da infecção pelo HIV é uma depleção seletiva de linfócitos CD4+ (6).

A história natural da infecção por HIV varia de indivíduo para indivíduo. Os níveis plasmáticos de ácido ribonucleico (RNA) do HIV-1 e a contagem de linfócitos CD4+ são as variáveis mais importantes que determinam a taxa de progressão. O resultado da deterioração progressiva do sistema imune, que ocorre na maioria dos pacientes com infecção pelo HIV, é o desenvolvimento de doença clinicamente aparente ou AIDS (5).

Na ausência de tratamento, a duração típica da soroconversão até o desenvolvimento da AIDS é de dez anos. No estudo *San Francisco Clinical Cohort*, 54% dos pacientes apresentaram progressão para a AIDS em 11 anos. A sobrevivência após a queda da contagem de CD4+ para 200 células/mm<sup>3</sup> é de, em média, 38 a 40 meses. Alguns pacientes progridem rapidamente para o desenvolvimento da AIDS em três a cinco anos. Por outro lado, os chamados não progressores a longo prazo, cerca de 1% dos infectados, podem ter contagem normal de CD4+ e baixas cargas virais por mais de 10 a 20 anos. Na ausência de tratamento, a mediana de sobrevivência após o diagnóstico de AIDS clinicamente definida é de cerca de nove meses (7).

### 1.1.3 Epidemiologia

O número de infectados pelo HIV no mundo ainda é desconhecido. A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a *United Nations Programs on HIV/AIDS* (UNAIDS) estimam que, em 2008, eram 33,4 milhões o número de pessoas vivendo com HIV/AIDS no mundo. Apenas em 2008, 2,7 milhões de pessoas foram infectadas e houve 2 milhões de mortes associadas ao HIV. Na América Latina, em 2008, eram estimadas 2 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS, e 170.000 novos infectados no ano (8). Estima-se que 2/3 dos infectados pelo HIV na América Latina residam no Brasil (9).

Dos casos notificados nas Américas até 2001, 67,19% ocorreram nos Estados Unidos, seguido pelo Brasil com 17,99%. O Brasil, do início de 1980 a 31 de dezembro de 2003, registrou 348.250 casos. A região Sudeste concentra 65,3% desses casos. Embora inicialmente concentrada em um grupo de homens que fazem sexo com homens, a epidemia alcançou usuários de drogas injetáveis e a população geral, com um aumento no número de mulheres infectadas. A partir de 1990, constatou-se uma transição do perfil epidemiológico resultando na heterossexualização, feminização, pauperização e interiorização da epidemia. A relação masculino/feminino que era de 25/1 em 1985 atingiu 1 mulher para 1,6 homens em 1996. É estimado que a maior proporção de transmissão entre as mulheres se dê por contato sexual com seus parceiros. Entretanto, o sexo sem proteção entre homens continua um importante fator, respondendo por cerca de metade das infecções que são transmitidas sexualmente no Brasil (9,10).

Os dados permitem afirmar que a epidemia de AIDS no Brasil está em processo de estabilização, embora em patamares elevados, tendo atingido, em 2003, 18,4 casos por 100 mil habitantes e, em 2008, 18,2 casos por 100 mil habitantes. Entretanto, observa-se, ainda, o crescimento da epidemia entre as mulheres. Em 1986, a razão de sexo (M/F) era de 15,1/1 e a partir de 2002 atingiu a razão de 1,5/1. Até junho de 2007, foram identificados cerca de 474 mil casos da doença no Brasil (10,11,12).

Os óbitos pela doença até junho de 2006 somam cerca de 192 mil. As taxas de mortalidade são crescentes até meados da década de 90. A partir do ano 2000 essa taxa se estabilizou em cerca de 6,4 óbitos por 100 mil habitantes, sendo que o

coeficiente de mortalidade por AIDS no Brasil em 2008 foi de 6,1/100 mil habitantes. (11,12).

#### **1.1.4 Terapia Anti-retroviral**

A história natural da infecção pelo HIV vem sendo alterada, consideravelmente, pela terapia anti-retroviral (TARV), que retarda a evolução da infecção até o seu estágio final, no qual surgem as manifestações definidoras de AIDS. Juntamente com as campanhas de prevenção, os anti-retrovirais (ARV) parecem estar contribuindo para a estabilização do progresso desta epidemia no Brasil e no mundo, refletindo-se na redução da incidência de AIDS, e na redução em cerca de 50% da taxa de letalidade nos últimos anos (12).

Segundo a OMS, há 42% de cobertura de uso de ARV dentre os infectados pelo HIV no mundo. Na América Latina, a cobertura é maior que a média mundial, sendo de 54% (8).

A TARV contava com 17 medicamentos divididos em quatro classes: os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (ITRN), que atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de ácido desoxiribonucléico (DNA) que o vírus cria, tornando essa cadeia defeituosa e impedindo que o vírus se reproduza; os inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleotídeos (ITRNN), que bloqueiam diretamente a ação da enzima, sua multiplicação e o desenvolvimento da infestação no organismo; os inibidores de protease (IP), que impedem a produção de novas cópias de células infectadas com HIV e os inibidores de fusão (IF), que impedem a entrada do vírus na célula (13). Mais recentemente, uma nova classe de medicamentos, os inibidores de integrase, foi incorporada à TARV.

Para combater o HIV, é necessário utilizar pelo menos dois medicamentos de classes diferentes, sendo que a maioria dos pacientes recebe três a quatro medicamentos anti-retrovirais. Porém, muitos medicamentos não podem ser utilizados juntos, pois interagem entre si potencializando os efeitos tóxicos ou inibindo a sua ação (13).

O uso de esquemas contendo associação de três medicamentos anti-retrovirais sobrepujou a emergência de resistência viral facilmente observada com o uso da monoterapia ou terapia dupla contendo inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa. Ao esquema combinado de três anti-retrovirais contendo inibidores de protease foi dado o nome de *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) nos Estados Unidos e de tratamento anti-retroviral altamente ativo ou simplesmente “coquetel” no Brasil (13).

Com o advento da TARV, foi aventada a possibilidade de erradicação viral, mas os estudos demonstraram a impossibilidade da completa eliminação do HIV no organismo. Portanto, considerando-se os conhecimentos atuais, os pacientes com AIDS terão que fazer uso dos anti-retrovirais por toda a vida. Os critérios adotados para o início da terapêutica levam em consideração o estado clínico do paciente e a contagem de linfócitos CD4+. A medida da carga viral é importante para a escolha adequada dos diversos esquemas disponíveis, assim como para o acompanhamento do resultado terapêutico, que tem por objetivo reduzir a carga viral para níveis abaixo de 50 cópias de RNA/mililitro, medida por meio da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) ou similar (7).

Há uma relação bem estabelecida entre o número de linfócitos circulantes CD4+ e a suscetibilidade à infecção. Além de doenças causadas pela imunossupressão, o vírus HIV pode causar doenças devido a danos diretos a certos órgãos ou a processos imunológicos. Numerosos estudos têm demonstrado que a resposta à terapia anti-retroviral combinada de alta potência, quando medida pela contagem de CD4+ e carga viral do HIV, está associada à diminuição da progressão da doença e da incidência de morte. Esses estudos também demonstraram que as maiores reduções na carga viral estão associadas às maiores melhoras no resultado clínico. Mesmo diminuições modestas do RNA do HIV no plasma estão associadas a uma redução no risco subsequente de infecções oportunistas (7).

O conhecimento da dinâmica viral e o surgimento de métodos laboratoriais capazes de mensurar a quantidade de vírus circulante no plasma (carga viral), bem como a contagem dos linfócitos CD4+, tornaram possível a monitorização confiável e objetiva da evolução e do tratamento da infecção pelo HIV.

O tratamento bem sucedido dos pacientes infectados depende da intervenção com agentes anti-retrovirais, modalidades terapêuticas e profiláticas específicas que evitarão danos diretos aos órgãos pelo próprio HIV, não permitirão ou diminuirão o

declínio imunológico e reduzirão a probabilidade de que infecções oportunistas e neoplasmas produzam morbidade e mortalidade (7).

O Brasil é um dos primeiros países a adotar políticas de saúde significativas para a melhoria do atendimento dos portadores de HIV/AIDS. Entre essas políticas, destaca-se o acesso universal e gratuito da população aos medicamentos usados no tratamento da AIDS. Aproximadamente 181 mil pacientes estão em tratamento com os 18 anti-retrovirais mais a talidomida 100 mg, distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Estes medicamentos retardam o desenvolvimento da AIDS e possibilitam maior qualidade de vida ao portador do vírus. Agem na redução da carga viral e na reconstituição do sistema imunológico. Como resultado dessa política de saúde, observa-se, no país, uma redução significativa da mortalidade e do número de internações por doenças oportunistas (12).

A introdução da terapia anti-retroviral como se conhece atualmente levou ao aumento da sobrevida dos pacientes soropositivos para o HIV, mas também está relacionada com o advento de problemas novos e importantes. Martinez e colaboradores mostraram que a redistribuição da gordura corpórea e anormalidades metabólicas, a então chamada síndrome da lipodistrofia, estão entre os mais prevalentes e preocupantes efeitos colaterais do TARV (14).

## 1.2 LIPODISTROFIA ASSOCIADA AO HIV/AIDS

### 1.2.1 Histórico

A partir de 1996, uma série de novas alterações anatômicas e metabólicas passaram a ser descritas nos pacientes portadores de HIV/AIDS, particularmente naqueles em uso de terapia anti-retroviral de alta eficácia. Os pacientes apresentavam atrofia da gordura periférica bem como acúmulo da gordura central. Ao mesmo tempo, notou-se que a redistribuição de gordura corporal era acompanhada de resistência à insulina e várias anormalidades nos lípides séricos (15). Estas alterações foram, posteriormente, descritas de maneira genérica como lipodistrofia e/ou síndrome lipodistrófica do HIV (SLHIV).

A SLHIV foi oficialmente descrita pelo *Food and Drug Administration* (FDA), órgão norte-americano regulador da liberação e uso de medicamentos, em 1997 (16).

Os primeiros sinais morfológicos da SLHIV foram descritos cerca de 2 anos após a introdução dos inibidores de protease. Mas a introdução dos IP coincide com a inclusão de um segundo inibidor da transcriptase reversa análogo do nucleosídeo, a estavudina (17).

Inicialmente, a SLHIV foi denominada de “Crixbelly”, pois os primeiros casos de redistribuição da gordura corporal foram observados após a utilização do Crixivan® (Indinavir), medicamento da classe dos IP (18). A associação entre o uso do indinavir e a redistribuição da gordura corporal foi descrita em 1998, com o emprego de tomografia computadorizada demonstrando o aumento da gordura visceral nesses indivíduos (15). Com o surgimento de novos IP, concluiu-se que a redistribuição da gordura corporal não era um efeito exclusivo do indinavir, sendo esta denominação abandonada.

Miller e colaboradores, após observarem as semelhanças clínicas entre pacientes com SLHIV e síndrome de Cushing, passaram a denominá-la de “pseudo-síndrome de Cushing” (19). Porém, estudos posteriores não demonstraram alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal dos pacientes soropositivos para o HIV, não sendo essa nomenclatura adequada.

Atualmente, várias sinónímias são utilizadas para a SLHIV, tais como síndrome da redistribuição da gordura corporal, síndrome metabólica associada à terapia anti-retroviral ou, mais recentemente, lipodistrofia dislipidêmica associada ao HIV/TARV (20).

### **1.2.2 Apresentação Clínica**

As primeiras alterações corporais percebidas nos pacientes em TARV foram o acúmulo de gordura na região abdominal e na parte posterior do pescoço, as chamadas gibas (17).

Outras alterações anatômicas compreendem a lipoatrofia da face, membros superiores e inferiores e uma proeminência das veias superficiais, associadas ou

não a um acúmulo de gorduras na região do abdome, região cervical e nas mamas. As alterações metabólicas compreendem alterações lipídicas e anormalidades na homeostase da glicose. As alterações metabólicas podem estar associadas ou não às alterações anatômicas (16).

As alterações lipídicas encontradas na SLHIV são o aumento dos níveis séricos de triglicérides (TGC) e/ou colesterol total, à custa das lipoproteínas de baixa densidade ou *low-density lipoproteins* (LDL), com tendência à diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade ou *high-density lipoproteins* (HDL) (17).

A hipertrigliceridemia se deve, principalmente, às elevadas taxas de lipogênese *de novo* e à depuração retardada dos TGC no período pós-prandial (21). Estudos revelaram, ainda, que uma proporção significativamente aumentada de pacientes em uso de IP apresentavam elevação dos níveis séricos de jejum de apolipoproteínas B e E, possivelmente por síntese aumentada das mesmas, o que poderia estar relacionado com a manifestação da hiperlipidemia (21). Além disso, a chamada síndrome plurimetabólica, na qual a obesidade abdominal, componente da SLHIV, correlaciona-se com alterações no metabolismo dos lipídeos esteve presente em 18% dos pacientes em uso de ARV, sobretudo em pacientes em uso de IP (22).

As anormalidades da glicose podem se manifestar como intolerância à glicose, resistência periférica à insulina ou diabetes mellitus (DM) (17).

Os mecanismos de ação pelos quais os ARV, como os inibidores de protease, causam a resistência à insulina seriam a redução da captação da glicose mediada por insulina na musculatura esquelética e adipócitos, interferindo no transportadores transmembrana de glicose GLUT-4. Além disso, exercem efeito no fator de transcrição *steroid regulatory element binding protein-1c* (SREBP-1), afetando o metabolismo da glicose ao produzir expressões imperfeitas do receptor gama ativado por proliferador de peroxisoma (PPAR-gama) (23).

A acidose láctica que ocorre na síndrome é principalmente causada por inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos. É secundária à disfunção mitocondrial decorrente da inibição da DNA polimerase mitocondrial por essa classe de drogas. O estabelecimento da acidose láctica é lento e os sintomas não são específicos (24).

Ainda não está claro se a perda da densidade mineral óssea é componente da mesma síndrome (22). A necrose avascular pode ser considerada complicação

da SLHIV, uma vez que a hiperlipidemia e a própria infecção pelo HIV são conhecidos fatores de risco para osteonecrose da cabeça do fêmur (21).

Além da osteopenia e da necrose óssea avascular, as alterações metabólicas estão associadas ao aumento do risco de eventos cardiovasculares (17,24).

A hiperinsulinemia associada à resistência à insulina é fator de risco reconhecido em pacientes não infectados pelo HIV e pode contribuir para o risco aumentado de infarto agudo do miocárdio em pacientes recebendo ARV (23).

Assim, pacientes HIV positivos, com prevalência significativamente maior de níveis elevados de glicemia de jejum e triglicérides e níveis baixos de colesterol HDL, têm risco aumentado de aterosclerose, doença coronariana e diabetes mellitus (23). O risco de desenvolver diabetes é de 6 a 10% nestes pacientes, e está ainda mais aumentado em pacientes obesos, coinfectados pelo vírus da hepatite C ou com história familiar de DM (24). Há relatos de aumento de 16% na incidência de infarto de miocárdio por ano de tratamento com anti-retrovirais (24).

Dentre as alterações anatômicas de redistribuição de gordura, identificam-se três grupos: a lipoatrofia, a lipohipertrofia e as formas mistas.

A lipoatrofia e a lipohipertrofia podem ocorrer de forma independente ou podem ocorrer juntas no mesmo paciente (24).

Na lipohipertrofia ocorre acúmulo de gordura central ou localizado. O acúmulo de gordura pode ocorrer no abdome, na região cervical, no dorso, nas mamas e em outros locais de forma localizada. O abdome adquire aspecto globoso e o tecido gorduroso é comumente depositado intra-abdominal, nas vísceras ou entre elas. O aumento da pressão intra-abdominal pode predispor a hérnias abdominais que, eventualmente, podem necessitar de correção cirúrgica (17).

Foi verificado, também, um lipoacúmulo no tronco superior circundando a região peitoral e se estendendo até as axilas em pacientes do sexo masculino (24), bem como na região cervical anterior e supra-púbica em ambos os sexos (22).

O aumento do volume das mamas, no sexo feminino, se dá, basicamente, pelo componente gorduroso, sem associação obrigatória com a hipertrofia glandular. No sexo masculino, pode ocorrer ginecomastia (hipertrofia glandular) ou pseudo-ginecomastia (acúmulo de gordura) (17).

A lipohipertrofia está associada com pacientes com idade mais avançada ao início do tratamento, índice de massa corporal mais elevado, e uso de inibidores de protease (24).

Na lipoatrofia observa-se uma perda periférica do tecido subcutâneo. Há um afinamento dos membros superiores e inferiores, a pele fica mais adelgada e permite a visualização, quase anatômica, dos grupamentos musculares e vasos sanguíneos superficiais. Esse quadro pode conferir ao paciente uma imagem pseudo-atlética (Figuras 1 e 2). A evidência do desenho vascular é, também, frequentemente confundida com insuficiência venosa (pseudovarizes) (17).

Figura 1 Atrofia da gordura subcutânea da perna com evidência da musculatura e dos vasos subcutâneos, conferindo aspecto pseudo-atlético à paciente

Figura 2 Afinamento importante dos membros superiores de um paciente do estudo pela perda da gordura subcutânea, com evidência dos vasos subcutâneos

Para alguns autores, a heterogenicidade dos achados na lipodistrofia associada ao HIV pode refletir a existência de mais de uma síndrome (23).

### 1.2.3 Diagnóstico

Ainda não existe uma definição universalmente aceita para a SLHIV, o que explica a dificuldade em determinar um caso, bem como sua prevalência, etiologia e tratamento.

O método mais utilizado para determinar um caso de lipodistrofia inclui a descrição subjetiva de alterações na gordura corporal. Dois estudos multicêntricos foram realizados na tentativa de definir um caso de lipodistrofia. O Lipodystrophy Case Definition Study comparou pacientes com e sem evidências clínicas de lipodistrofia, concordantes entre pacientes e médicos. Dados laboratoriais, antropométricos e de radiologia, como a absorciometria de feixe duplo ou *dual X-ray absorptiometry* (DEXA) e Tomografia Computadorizada (TC), foram comparados entre os dois grupos de pacientes. A definição de lipodistrofia gerada teve uma sensibilidade e especificidade de 80%, mas se mostrou muito complexa para ser usada na prática clínica (25). O *Fat Redistribution and Metabolic Changes Study in HIV Infection* comparou testagens laboratoriais e dados antropométricos e radiológicos de distribuição de gordura corporal entre pacientes infectados e não infectados pelo HIV. Esse estudo mostrou que a única alteração de gordura corporal associada à infecção pelo HIV foi a lipoatrofia generalizada. Este resultado não explica a alta prevalência de obesidade intra-abdominal em pacientes HIV-positivos, mas concorda com outros estudos no que tange ser a lipoatrofia a grande marca nas alterações corpóreas em indivíduos infectados pelo HIV (26).

Alguns critérios diagnósticos foram propostos no Primeiro *Workshop* Internacional da Lipodistrofia e Reações Adversas a Drogas, ocorrido em junho de 1999, em San Diego. Os critérios clínicos descritos foram face encovada, têmperas deprimidas, olhos encovados, arco zigomático proeminente, aspecto emagrecido, veias não varicosas proeminentes em braços e pernas, perda das dobras cutâneas, perda do contorno e da gordura da região glútea. O acúmulo de gordura foi categorizado em 5 áreas: aumento da circunferência abdominal, ampliação peitoral,

acúmulo de gordura dorsocervical, acúmulo de gordura facial (embora possível mais raro que a lipoatrofia facial), e a presença de lipomas. Os métodos para avaliação e monitoração da gordura incluem depoimento do paciente, avaliações clínicas, medidas antropométricas e exames de imagem (21).

Critérios objetivos para o diagnóstico da lipodistrofia ainda não foram estabelecidos. A falta de valores padronizados em relação à gordura na população geral e a heterogenicidade das manifestações clínicas da lipodistrofia dificultam ainda mais. Ainda não está disponível uma técnica padrão-ouro para aferir a gordura corporal. No entanto, alguns métodos vêm sendo utilizados, como a antropometria, bioimpedância, DEXA, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e ultra-sonografia (US) (27).

A antropometria e a impedanciometria não conseguem medir a gordura regional. CT e RM são métodos caros, que restringem seu uso. O uso do US é promissor porque é simples, não invasivo, disponível e de baixo-custo, embora seja mais operador-dependente que as outras técnicas. O fato de que medidas de valores absolutos da gordura regional não elucidam a ocorrência de alterações na gordura também é um fator limitante (27).

A ressonância magnética de alta resolução permitiu a identificação de uma clara desorganização do tecido adiposo dos pacientes portadores do HIV e as alterações na arquitetura do tecido parecem ser detectadas mais precocemente por este método que pela DEXA ou pelo exame clínico (28).

O US mostrou uma concordância moderada entre seus achados e a lipoatrofia reportada pelo paciente ou pelo médico em avaliação clínica. Segundo os autores, a anatomia da face, a idade do paciente e qualidade da pele interferem em como a gordura do subcutâneo é percebida exteriormente. Ainda assim, eles apontam o US como instrumento potencialmente útil na avaliação dos pacientes, tendo em vista o baixo-custo, acessibilidade e ausência de radiação (29).

Com todas essas limitações, as descrições de perda ou acúmulo de gordura em áreas específicas e a determinação do grau de intensidade avaliado clinicamente e acordadas pelo médico e paciente permanecem como a melhor maneira de definir o problema individualmente (27).

A maior parte dos estudos sobre a síndrome lipodistrófica é baseada na presença de sintomas subjetivamente reportados por pacientes, na presença de sinais clínicos observados na avaliação física pelo médico ou na combinação de

ambos. Essas observações podem ou não ser confirmadas por métodos diagnósticos (30).

Medidas objetivas da gordura facial são ainda mais difíceis de serem obtidas. Um questionário do *FRAM study* pediu que os pacientes avaliassem qualquer mudança na gordura na região das bochechas, próximo ao nariz e boca, e conferir uma nota de 1 a 6 às mudanças. Um sistema similar de notas de 1 a 7 foi utilizado por profissionais de saúde para avaliar a gordura na região das bochechas dos participantes. Uma razão longitudinal dos dados obtidos dos pacientes e profissionais de saúde pode ser usada ou, ainda, por fotografias seriadas, se o paciente consentir (26).

O diagnóstico da lipoatrofia continua sendo, frequentemente, baseado na percepção do paciente e na avaliação clínica, que tem mostrado uma boa correlação (31).

#### **1.2.4 Epidemiologia**

É muito difícil avaliar a prevalência da SLHIV, já que não existe uma definição clara da doença, com critérios bem definidos para caracterização de um caso. Tampouco existem métodos diagnósticos precisos para detecção da redistribuição da gordura ou quantificação da perda ou ganho da gordura corporal.

Como o quadro é composto de várias alterações da morfologia corporal, sejam elas atrofia, hipotrofia ou hipertrofia, que podem estar presentes em conjunto ou isoladamente, torna-se mais difícil o enquadramento dos pacientes em grupos bem determinados.

A prevalência da lipodistrofia descrita na literatura varia muito, com artigos que descrevem taxas de 7 a 84% entre os pacientes portadores de HIV/AIDS, em uso ou não de anti-retrovirais. Tamanha variação se deve, possivelmente, aos critérios diagnósticos utilizados, em que pese a inexistência de padronização dos mesmos (17,21,32,33).

A prevalência, como um todo, de ao menos uma alteração corporal é de aproximadamente 50% (32,34,35).

Um estudo realizado por Cabrero e colaboradores com 965 pacientes atendidos em 98 diferentes estabelecimentos de saúde mostrou que a percepção dos pacientes de alguma alteração corporal ocorreu em 55,1% dos casos. Já a percepção dos médicos em relação às alterações corpóreas nos pacientes ocorreu em 55,2% dos casos. A alteração mais comum descrita foi a lipoatrofia, mencionada por 46,8% dos pacientes e 49,4% dos médicos, seguida da lipohipertrofia. Não houve diferença entre os sexos na percepção das alterações do corpo. A concordância das alterações detectadas entre pacientes e médicos foi de 83% (32).

Vários relatos da literatura convergem na indicação da lipoatrofia como uma das manifestações mais comuns associada ao uso dos ARV e descrevem uma variação de frequência de 13 a 63% (36,37).

Viskovic e colaboradores consideram que a lipoatrofia é a mais comum e a mais desfiguradora das alterações corporais da síndrome. Foram avaliados 151 pacientes portadores do HIV, dos quais cerca de 39% reportaram lipoatrofia em algum sítio, enquanto cerca de 45% dos médicos perceberam presença de perda de gordura ao exame clínico. Entre os pacientes, 11% reportaram lipoatrofia facial, enquanto os médicos perceberam lipoatrofia da face clinicamente detectável em 15% dos pacientes (29).

### **1.2.5 Fisiopatogênese**

O mecanismo exato que leva ao desenvolvimento das alterações anatômicas e metabólicas ainda não está claro. Várias hipóteses foram aventadas e, individualmente, nenhuma delas explica todos os aspectos destas alterações, sendo provavelmente de origem multifatorial. São citados: toxicidade mitocondrial relacionada ao uso dos ITRN; desregulação do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ); inibição do citocromo p 450 relacionada aos inibidores de protease; hipercortisolismo (síndrome pseudo Cushing); efeito local do HIV sobre a produção do cortisol e alterações de outros hormônios esteróides, dentre outros (38).

Quando a SLHIV surgiu, ela foi inicialmente associada ao uso dos IP, componente frequente da TARV. Os estudos sugeriram que os IP mediavam a

lipoatrofia alterando o elemento regulador dos esteróides, ligando-se à proteína 1, que está envolvida na diferenciação de adipócitos.

Ledru e colaboradores mostraram, ainda, que os IP têm efeito nas proteases celulares, o que contribui para o acúmulo de células T, que produzem TNF $\alpha$ . Isso parece favorecer a lipodistrofia contribuindo com mudanças no metabolismo lipídico (39).

Mais recentemente, os ITRN, outro frequente componente da TARV, têm sido implicados como causa da lipodistrofia.

Dentre os ITRN, a lipoatrofia está mais associada ao uso da estavudina e zidovudina. A lipoatrofia ocorre em 30% dos pacientes após 2 anos de uso da estavudina, mas apenas em 6% dos pacientes usando tenofovir (24).

Os ITRN depletam o ácido desoxirribonucléico da mitocôndria inibindo a DNA polimerase mitocondrial, que pode resultar em apoptose dos adipócitos. Tem sido sugerido que os ITRN análogos da timidina (estavudina, zidovudina) são mais tóxicos para o DNA mitocondrial que os novos ITRN não análogos da timidina, como o abacavir, embora todas as drogas dessa classe possam causar depleção do DNA mitocondrial.

A lipohipertrofia está mais associada ao uso dos IP, embora o efavirenz, um ITRNN, esteja envolvido no aparecimento de pseudo-ginecomastia. Ainda que a lipoatrofia esteja mais relacionada com os ITRN, o efavirenz também está implexo à progressão da lipoatrofia (17).

Pacienti e colaboradores identificaram genes modulados por IP e ITRN na adipogênese precoce e propõem que a regulação de fatores de transcrição e modulação do gene Wnt são a via pela qual os IP levam à inibição da diferenciação adipocitária e a regulação negativa da expressão de marcadores específicos para adipócitos como a leptina, MRAP, Cd36/FAT e S100A8. O efeito dos ITRN na diferenciação dos adipócitos e no perfil de expressão gênica mostrou-se mais branda que o dos IP, ainda que os ITRN tenham mostrado modulação na expressão de inibidores teciduais de metaloproteinases e de fatores de transcrição, como o Aebp1, que podem atuar na determinação do fenótipo dos adipócitos. Os autores concluem que a expressão anormal desses genes podem ser a base da lipodistrofia associada à TARV (40).

A predisposição genética é outro fator importante na gênese da lipodistrofia. Ranade e colaboradores identificaram um subgrupo de pacientes que era

especialmente vulnerável aos efeitos colaterais metabólicos causados pela TARV. Após análise genética, identificaram o gene da resistina como estando implicado na susceptibilidade à lipodistrofia associada ao HIV (41).

O halogrupo H do DNA mitocondrial também foi identificado como tendo forte associação com a presença de atrofia em pacientes tratados com inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo. Já o halogrupo T mostrou significância limítrofe como fator protetor ao desenvolvimento da lipoatrofia neste mesmo grupo de pacientes (36).

Alguns estudos sugerem que a redistribuição da gordura e que as anormalidades metabólicas na infecção pelo HIV estão relacionadas a alterações da função endócrina do tecido adiposo. O tecido adiposo, além de sua função de armazenamento de gorduras, é um tecido endócrino ativo e o maior determinante da sensibilidade à insulina, modulando o metabolismo da glicose e de lípidos através da secreção de adipocitocinas.

Verkauskienė e colaboradores mostraram que crianças infectadas pelo HIV com sinais de redistribuição da gordura corporal possuem níveis mais baixos de adiponectina, associada à resistência à insulina e dislipidemia. Nesse estudo, a concentração de leptina não mostrou efeito significativo na redistribuição da gordura corpórea (42).

A lipoatrofia pode ocorrer na ausência da terapia com IP ou ITRN, com estudos sugerindo que as drogas anti-retrovirais não são o único fator causal. No *HIV Outpatient Study*, 1.077 pacientes foram avaliados em relação às alterações da distribuição da gordura corporal. A lipoatrofia esteve associada com o uso de indinavir, um IP, por mais de 2 anos e com qualquer uso da estavudina, um INTR. No entanto, independentemente, fatores de risco não relacionados ao uso das drogas estiveram fortemente associados com a lipoatrofia, incluindo idade avançada (> 40 anos), raça branca, contagem de CD4+ < 100 células/mm<sup>3</sup>, perda do índice de massa corporal, e maior duração e severidade da própria doença pelo HIV. O número de fatores de risco não farmacológicos aumentou a probabilidade de desenvolvimento da lipoatrofia. Os resultados sugerem que a causa da lipoatrofia seja multifatorial e que possa ser resultado de uma infecção por HIV de longa duração. A expressão do TNF $\alpha$  por adipócitos subcutâneos *in vitro* é maior entre os pacientes com lipoatrofia, e isto sugere que a ativação permanente de citocinas inflamatórias na infecção pelo HIV pode mediar a lipoatrofia.

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina multifuncional que atua como mediador inflamatório, imune e metabólico. Assim, questiona-se o seu envolvimento em vários eventos relacionados à infecção pelo HIV. A produção aumentada de IL-6 em pacientes infectados pelo HIV e em uso de terapia anti-retroviral é conhecida (43). Saumoy e colaboradores avaliaram a influência do genótipo 174G>C da IL-6 no risco de desenvolvimento da síndrome de redistribuição da gordura em pacientes infectados pelo HIV em uso de terapia anti-retroviral combinada. Nenhuma diferença significativa foi encontrada na distribuição do genótipo da IL-6 entre pacientes com e sem a síndrome de redistribuição da gordura, bem como o genótipo da IL-6 não se mostrou um fator modulador da rapidez da instalação dessa síndrome. A expressão do RNA mensageiro da IL-6 no tecido adiposo subcutâneo não apresentou diferença significativa entre os pacientes infectados pelo HIV-1 com ou sem síndrome da redistribuição da gordura, embora tenha sido significativamente maior que no grupo controle de pacientes não infectados ( $p < 0,001$ ). Entre os pacientes infectados, o nível plasmático de IL-6 não diferiu nos pacientes com ou sem lipodistrofia ( $p = 1$ ). Não houve diferença significativa também nos níveis plasmáticos de IL-6 entre os pacientes que receberam e não receberam análogos da timidina ( $p = 0,8$ ) (44).

Outros fatores de risco identificados para a lipoatrofia facial do HIV são o uso de inibidores de protease, idade, CD4+ baixo, carga viral elevada, duração da TARV, raça branca e sexo feminino (45).

Outras influências ainda não identificadas podem também estar associadas ao desenvolvimento da SLHIV.

Seja qual for a etiologia da SLHIV, pela terapia medicamentosa, por predisposição genética, pela reconstituição imune, pela ativação de citocinas, por ação direta do vírus HIV, por influências hormonais ou outras influências não identificadas, fato é que a perda da gordura é aparentemente irreversível (46).

## 1.3 LIPOATROFIA FACIAL

### 1.3.1 Definição

Dentre as áreas acometidas pela lipoatrofia, um dos componentes mais frequentes da síndrome, a face é a região na qual a perda de gordura é mais evidente e impactante.

A lipoatrofia facial consiste em uma perda progressiva da gordura facial, devido especialmente à diminuição da gordura malar (gordura de Bichat) e da gordura temporal. A LF proporciona o surgimento de sulcos cutâneos novos e a acentuação dos sulcos de expressão, além de áreas de depressão e evidenciação do arcabouço ósseo (Figuras 3 a 7). Tudo isso leva a um enrugamento da face e confere ao indivíduo um aspecto de envelhecimento precoce e na mulher, a perda da gordura facial leva a uma perda da feminilidade da face (47). Além disso, o aspecto da face emagrecida e abatida retornou com uma “fácies de doença”, trazendo de volta o velho estigma da “cara da AIDS” (27), além do medo da revelação involuntária do diagnóstico.

Figura 3 Visualização dos vasos temporais e do arcabouço ósseo da face de um paciente do estudo

Figura 4 Paciente do estudo que apresentava acentuação dos sulcos nasogenianos como parte do quadro da LF

Figura 5 Visualização dos vasos temporais e do arcabouço ósseo da face: órbita e arco zigomático evidentes por perda de gordura facial subcutânea em paciente do estudo



Figura 6 Presença de áreas deprimidas na região bucal por atrofia da gordura de Bichat

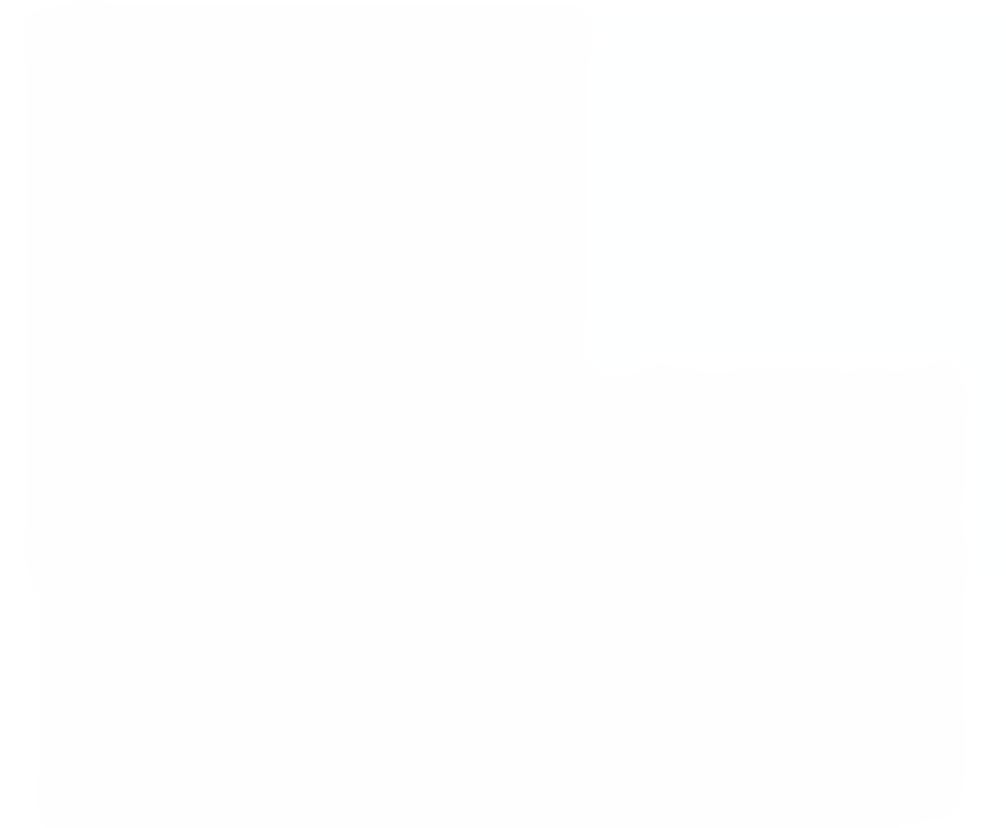


Figura 7 Atrofia importante da gordura subcutânea facial, conferindo aspecto envelhecido à face deste paciente de 49 anos do estudo

### 1.3.2 Classificação

A falta de critérios para diagnóstico e aferição da perda da gordura na lipoatrofia facial é também fator complicador para se estabelecer uma classificação de gravidade da doença.

O Índice de Lipoatrofia Facial (ILA) foi desenvolvido por médicos brasileiros, tendo por base os parâmetros utilizados para classificação de gravidade na psoríase. Esse instrumento tem por objetivo mensurar o grau de atrofia e o grau de melhora com o tratamento, de maneira objetiva (17).

O ILA avalia três regiões da face. A região malar corresponde às áreas das regiões zigomáticas e bucal, tendo como limites a borda infraorbitária e a borda inferior da mandíbula. Outros acidentes anatômicos considerados são o osso zigomático, a projeção do corpo da mandíbula, o músculo zigomático maior, a fossa canina e a maxila (17).

A região temporal corresponde à porção anterior da fossa temporal, limitada pela linha temporal do osso frontal e o arco zigomático (processo zigomático do osso temporal e processo temporal do osso zigomático) (17).

A região pré-auricular corresponde à região masseterina, entre o arco zigomático e o ângulo e a borda inferior da mandíbula (17).

Figura 8 Paciente com lipoatrofia temporal, pré-auricular e malar

São avaliadas a profundidade e extensão da área acometida nas regiões malar, temporal e pré-auricular, separadamente (17). A profundidade das áreas atróficas é pontuada de 0 a 4, sendo 0 ausência de atrofia, 1 profundidade leve, 2 moderada, 3 grave e 4 muito grave. A extensão da área acometida é pontuada de 0 a 5, sendo 0 ausência de acometimento, 1 acometimento inferior a 20% da região avaliada, 2 de 21 a 50%, 3 de 51 a 70%, 4 de 71 a 90% e 5 de 91 a 100%.

Um número parcial é calculado para cada área avaliada, multiplicando-se a pontuação relativa à profundidade pela pontuação relativa à área acometida e ainda por um fator de correção.

O fator de correção foi estipulado para cada região da face e corresponde ao grau de importância de cada uma delas na lipoatrofia facial. Os fatores de correção utilizados são 0,7 para a região malar, 0,2 para a região temporal e 0,1 para a região pré-auricular.

Como a perda da gordura não é simétrica, considera-se o lado mais acometido na avaliação.

Ao final, somam-se as notas parciais das três regiões, chegando-se ao índice final.

O Ministério da Saúde utiliza uma classificação da lipoatrofia facial em graus de I a IV, a partir da aplicação do ILA (17).

O Grau I, ou lipoatrofia facial leve, corresponde ao ILA de zero a 5,9. Nesses casos existe uma leve depressão, mas não há evidências dos acidentes anatômicos da região nem perda do contorno facial. A pele é normal à digitopressão (Figura 9).

O Grau II, ou moderada, corresponde ao ILA de 6,0 a 10. A depressão é mais visível com início da visualização dos acidentes anatômicos, principalmente o arco zigomático e o aumento do sulco nasolabial. Não há perda do contorno facial ou projeção da maxila. À digitopressão, a pele deprime normalmente, mas há retardo no seu retorno ao estado de repouso (Figura 10).

Figura 10 Paciente com ILA=6,3, LF moderada ou grau II

O Grau III, ou grave, corresponde ao ILA de 10,1 a 15. Observa-se bem os acidentes da região malar, como o osso zigomático, visualização da fossa canina, visualização parcial do músculo zigomático maior e depressão da borda inferior da mandíbula leve ou moderada. Pode ocorrer perda do contorno facial e projeção da maxila. À digitopressão, a pele deprime pouco e demora a retornar ao estado de repouso (Figura 11).

Figura 11 Paciente do estudo com LF grau III ou grave, ILA=13,6

O Grau IV, ou muito grave, corresponde ao ILA de 15,1 a 20. Há quase completa visualização dos contornos anatômicos, revelando o arcabouço ósseo e muscular da face. Há perda do contorno facial, com visualização das faces superiores e inferiores do arco zigomático nas regiões temporal e pré-auricular. À digitopressão, a pele quase não deprime (Figuras 12 e 13).

Figura 12 Paciente do estudo com lipoatrofia facial grau IV (ILA=18,2)

Figura 13 Registro fotográfico da carteira de identidade da mesma paciente da figura anterior, mais jovem e antes de iniciar o quadro de lipoatrofia facial

O ILA pode variar de 0 a 20, e o Ministério da Saúde preconiza o tratamento para pacientes com pontuação no ILA igual ou maior a 6 (17).

Outras classificações são adotadas na literatura internacional, todas com um grau de subjetividade por serem avaliador-dependente.

### **1.3.3 Impacto psicológico**

Mudanças na imagem corporal podem ser extremamente perturbadoras em termos de bem-estar psicossocial, aumentando o estigma da doença (16). Embora seja também visível em braços, pernas e glúteos, a lipodistrofia é mais aparente na face (30).

Com a progressão do quadro, vários pacientes começaram a apresentar fâscies típica, característica da síndrome lipodistrófica. Isto trouxe de volta o estigma da AIDS e trouxe a necessidade de que os especialistas que atuam com pacientes com HIV/AIDS identifiquem essas alterações e busquem opções de tratamento (38,48).

Os pacientes têm descrito a lipoatrofia facial como sendo um visível marcador para a identificação de portadores do HIV, percebida como a “cara da AIDS”, ou ainda, o “sarcoma de Kaposi do século 21” (49). Além disso, causa problemas nas relações sociais e familiares, que em alguns casos, engatilham distúrbios nas relações sociais, levando ao isolamento dos pacientes. Uma das maiores consequências da lipodistrofia é o abandono do tratamento pelos pacientes em decorrência dos efeitos psicossociais da redistribuição de gordura corporal (50,51).

Diante da prevalência das alterações da redistribuição da gordura, é certo que a lipoatrofia facial associada ao HIV está se tornando epidêmica. Ela estigmatiza os indivíduos afetados com um grande impacto sobre a qualidade de vida desses pacientes. Usualmente, esses pacientes têm um bom controle da doença e têm bom estado de saúde, mas suas aparências faciais sugerem o contrário e os efeitos psicológicos são geralmente devastadores (45).

Os pacientes com lipoatrofia facial ficam expostos e não têm como manter sob controle a descrição de sua condição. Isso pode resultar em discriminação no trabalho, afetar os relacionamentos, a função sexual e até a aderência ao

tratamento. Isto influencia a sensação de bem-estar do paciente, bem como a imagem corporal e a autoestima. Em alguns casos os pacientes se tornam socialmente isolados (47).

É fato que a lipoatrofia facial traz um grande impacto psicológico e pode reduzir a complacência dos pacientes com o tratamento (52).

### **1.3.4 Tratamento**

Em que pese as causas da lipodistrofia associada ao HIV não serem bem conhecidas, assim como ainda não é evidente como a síndrome se desenvolve, as tentativas de tratamento são difíceis de serem delineadas. Até o momento, estão disponíveis alguns tratamentos para a lipoatrofia facial, sejam eles conservadores ou intervencionistas, medicamentosos ou cirúrgicos, com resultados e efeitos colaterais variáveis.

#### **1.3.4.1 Tratamentos Conservadores**

Entre os tratamentos conservadores da LF, aventou-se a possibilidade de ajuste da terapia anti-retroviral, alocando-se drogas menos relacionadas ao desenvolvimento da SLHIV. A mudança da terapia anti-retroviral em resposta à lipoatrofia deve ser cautelosa devido ao risco de um rebote viral ou eventos adversos às drogas introduzidas (14).

Alguns estudos mostraram que a troca de um inibidor da transcriptase reversa nucleosídica análogo da timidina para um não análogo da timidina resulta em um aumento discreto na gordura periférica após 24 semanas, medida por tomografia computadorizada e DEXA, embora o efeito não tenha se mostrado clinicamente evidente (14). A troca da estavudina por abacavir ou tenofovir demonstrou manutenção no padrão imunológico, com a vantagem de não progressão das alterações anatômicas, e, até mesmo, uma melhora discreta das mesmas (17). A

interrupção prolongada ao tratamento (maior que 6 meses), contudo, não rende uma melhora clinicamente evidente na lipoatrofia em alguns estudos.

Não obstante, nas mudanças dos regimes terapêuticos o médico deve considerar a sensibilidade do vírus às drogas e a severidade da doença em adição aos potenciais riscos da terapêutica medicamentosa (14).

Um das terapêuticas possíveis, no tratamento medicamentoso, é o uso de agentes antidiabéticos.

Os tiazolinedones (rosiglitazone, pioglitazone) são agentes antidiabéticos que melhoram a resistência à insulina no diabetes mellitus tipo 2. Eles podem proporcionar ganho de gordura em alguns pacientes e podem aumentar a massa gorda em algumas formas familiares de lipoatrofia. Alguns estudos mostram resultados conflitantes em relação ao ganho de tecido adiposo subcutâneo com uso de rosiglitazone. Estudos em grande escala são necessários (14).

Os estudos com a metformina também não são consensuais e a maioria possui um seguimento curto. Alguns dados sugerem diminuição da gordura subcutânea com seu uso, inclusive visceral e dos membros, sendo mais útil em pacientes com distúrbios da glicemia (53).

Dentre os efeitos do hormônio de crescimento (HC) sobressaem as ações anabólicas. O uso terapêutico do HC humano teve início há 49 anos. Desde 1985, utiliza-se o HC recombinante, que propiciou a reposição hormonal hipofisária com menores riscos para os pacientes. As indicações mais comuns para o uso do HC são o crescimento deficitário, seja ele idiopático ou secundário, adultos com deficiência ou insuficiência de HC e perda de peso corporal por AIDS (54). A FDA aprovou um tipo de hormônio de crescimento para tratar perda muscular em soropositivos quando eles apresentam supressão hormonal. O uso desse tratamento em programas de saúde pública é limitado pelo alto custo, cerca de 36.000 dólares por ano. A literatura internacional relata que o tratamento por curto prazo aumenta o peso total e a massa magra corporal, com conseqüente melhora em capacidade física e qualidade de vida. Em HIV/AIDS o regime a ser empregado e a duração de tratamento ainda não foram definidos (55).

Embora sejam comumente utilizados para combater a perda de massa corpórea, os esteróides anabólicos podem realmente diminuir a gordura subcutânea e agravar a lipoatrofia do HIV. O hormônio de crescimento humano não é um tratamento usado para a lipoatrofia facial, embora tenha sido muito usado no

lipoacúmulo do HIV, particularmente na região abdominal visceral (14). Contudo, Honda e colaboradores avaliaram o uso do HC subcutâneo em pacientes com HIV-1 que apresentavam lipoatrofia facial moderada a severa. Foram avaliados 20 pacientes que receberam 5 unidades de HC recombinante diariamente por 6 meses. Foi verificado um aumento significativo da espessura dos tecidos moles da face nos meses 3 e 6. Os autores concluíram que o HC é efetivo e relativamente seguro para o tratamento da lipoatrofia facial moderada a severa e que o custo-benefício de seu uso deve ser melhor discutido (56).

O fato dos benefícios obtidos com o HC não persistirem por mais de 12 semanas após a interrupção do HC e a diminuição da sensibilidade à insulina, já comprometida na síndrome, também limitam o seu uso (57).

Alguns novos tratamentos medicamentosos têm sido sugeridos na SLHIV, mas aguardam mais estudos científicos para dimensionar sua verdadeira aplicabilidade clínica.

A leptina é um aminoácido produto do gene da leptina humana. Ela regula a homeostase energética, neuroendócrina e funcional do organismo. A leptina humana recombinante é uma possibilidade terapêutica emergente para a lipoatrofia causada por sua deficiência genética, e pode ter alguma aplicação na lipoatrofia associada ao HIV/AIDS (58)

Como uma das causas da lipoatrofia seria a toxicidade mitocondrial causada pelos ARV, antioxidantes e cofatores mitocondriais também poderiam ter algum valor na sua prevenção ou terapêutica.

A orientação nutricional e os exercícios físicos constituem tratamento coadjuvante nas alterações corporais e metabólicas da SLHIV. Os exercícios aeróbicos diminuem os níveis de TGC e colesterol, principalmente o LDL e, pela queima de gordura, ajudam a reverter algumas alterações corpóreas referentes ao acúmulo de gordura central. Os exercícios de resistência auxiliam no ganho de massa muscular, melhorando o aspecto do tórax e membros superiores e inferiores, além de serem úteis no tratamento da osteopenia. Uma dieta rica em fibras e adequada em energia e proteínas pode prevenir o desenvolvimento de depósitos de gordura corporal (17). Todavia, essas medidas não têm impacto sobre a gordura subcutânea facial perdida.

### 1.3.4.2 Tratamentos Cirúrgicos

Na atualidade considera-se que os transtornos da distribuição da gordura corporal associados ao tratamento anti-retroviral são irreversíveis e não existem estratégias terapêuticas, exploradas em vários estudos, que permitam a recuperação suficiente do tecido adiposo para uma percepção clínica consistente.

Para a Fundação de Formação e Informação sobre tratamentos em HIV/AIDS da Espanha, o tratamento cirúrgico é o único tratamento para reverter as manifestações da lipodistrofia, sejam elas de atrofia, hipertrofia ou um quadro misto (59).

Uma técnica promissora para o tratamento da lipoatrofia facial consiste no preenchimento subcutâneo.

O uso de preenchedores cutâneos foi introduzido em 1981, quando o colágeno bovino começou a ser implantado na pele para atenuar a aparência de rugas faciais. Desde então, novos materiais têm sido desenvolvidos para melhorar os parâmetros de efetividade e segurança.

O preenchedor ideal deve ser um material não tóxico, que não induza hipersensibilidade nem reações a corpo estranho, que não degenera com o tempo nem induza calcificação, que seja quimicamente inerte e facilmente implantável. Estas substâncias devem ser biocompatíveis, não produzir reações alérgicas, ser de fácil manejo e estáveis com o tempo. Além disso, o custo do tratamento deve ser acessível aos pacientes.

Os preenchedores injetáveis são, atualmente, ferramentas importantes no arsenal não invasivo dos procedimentos de rejuvenescimento, na correção de defeitos faciais congênitos ou adquiridos, e mais recentemente na terapêutica da lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS.

De acordo com sua disponibilidade, composição química e degradação, os preenchedores podem ser classificados como temporários ou permanentes, orgânicos ou inorgânicos e autólogos ou heterólogos (60).

Em relação à durabilidade, alguns estudos utilizam, ainda, um terceiro subgrupo, que seria dos preenchedores semipermanentes. Alguns autores definem os produtos semipermanentes como os que têm durabilidade entre 1 e 2 anos. Os

permanentes seriam, então, os com duração superior a 2 anos e os temporários com duração inferior a 1 ano (61).

Alguns preenchedores, quando implantados, aumentam o volume facial por preenchimento e expansão direta dos sítios receptores, tais como o silicone, o colágeno, e certas poliacrilamidas (61). Outros também criam volume diretamente, mas estimulam o tecido a uma reação de corpo estranho durante determinado período de tempo, estimulando o depósito de colágeno, progressivo e duradouro. Seriam exemplos desta segunda categoria o PMMA, o ácido polilático e a hidroxiapatita de cálcio (61).

#### 1.3.4.2.1 *Polimetilmetacrilato*

Na expectativa de encontrar um preenchedor de maior durabilidade, um número de partículas não reabsorvíveis foram testadas em ratos, e as moléculas de polimetilmetacrilato (PMMA) se mostraram as mais toleradas, com o menor índice de reações alérgicas (62).

O ácido acrílico e seus derivados já eram bem conhecidos por volta de 1890, mas foi somente em 1901 que foram disponibilizados polímeros de ácido acrílico na forma sólida e transparente (63).

O polimetilmetacrilato foi sintetizado, pela primeira vez, em 1902. Ele foi patenteado como Plexiglas em 1928, e sua principal aplicação médica era como cimento ósseo (64,65). Inicialmente disponível na forma de lâminas, em 1937 o material era também encontrado na forma de grânulos e em pó moldável (63).

Os neurocirurgiões começaram a utilizar o PMMA durante a Segunda Guerra Mundial na realização de cranioplastias, devido à resistência e leveza do material. O PMMA continua sendo utilizado na reconstrução dos defeitos cranianos devido à sua excelente compatibilidade tissular, a facilidade com que é manipulado nas cirurgias, a resistência e radioluscência do material, além da acessibilidade, baixa condutância térmica e elétrica e leveza do produto (63). Já em 1946, o PMMA representava aproximadamente 95% do mercado de próteses.

As pesquisas médicas progrediram e o PMMA começou a ser também usado para fixação de próteses ortopédicas femurais. O uso do PMMA como cimento

ósseo foi introduzido por Charnley e Smith na década de 60. Desde então, ele tem sido largamente utilizado nas cirurgias para preencher os espaços entre as próteses e os ossos (63).

A química inerte e a biocompatibilidade do polimetilmetacrilato foram aceitas desde que Judet introduziu a primeira prótese de quadril feita com polimetilmetacrilato, em 1947 (66).

A aplicação na oftalmologia também trouxe muitos conhecimentos acerca do PMMA. As primeiras lentes oftálmicas rígidas de PMMA foram fabricadas por Kevin Tuohey em 1948. Embora o PMMA possua propriedade ópticas favoráveis, a baixa permeabilidade ao oxigênio deste material limita o uso a longo prazo dessas lentes. O PMMA tem sido o material padrão nas cirurgias de inserção de lentes intraoculares desde sua introdução em 1949, por Harold Ridley. As lentes de PMMA intraoculares se comportam como corpos estranhos e eram consideradas inertes até recentemente. Embora este material venha sendo usado há mais de 40 anos, os maiores problemas ainda são consequência de sua energia de superfície relativamente baixa, que pode resultar tanto em dano do endotélio córneo e em adesão pós-operatória de células inflamatórias à lente intraocular (63).

Até a atualidade, o PMMA continua sendo usado como cimento ósseo na ortopedia, como material de reparação crânio-facial na neurocirurgia, como material de lentes intraoculares na oftalmologia e como cimento dental na odontologia (63,67).

A molécula de PMMA tem sido quimicamente inerte e a realização de teste de alergenicidade prévio não é necessária (68). Experiências animais têm mostrado que as chaves para a biocompatibilidade com a pele são a forma esférica das partículas, a superfície lisa e regular e o tamanho das microesferas de polimetilmetacrilato (62,69). O tamanho das moléculas é importante porque partículas muito pequenas podem ser facilmente fagocitadas e as maiores não passam facilmente por uma agulha número 26. A lavagem repetida das microesferas reduz as impurezas e confere maior tolerância ao produto, ao reduzir o número de células gigantes de corpo estranho ao redor das partículas de PMMA injetadas (69).

As microesferas injetadas provocam um estímulo tecidual que acaba por induzir uma neoformação de fibras colágenas.

A estimulação tissular induzida pelas microesferas de PMMA ocorre devido ao processo inflamatório discreto produzido por monócitos, histiócitos e fibroblastos

no local da aplicação e que podem, posteriormente, fabricar fibras colágenas (70). Allen e colaboradores, em um estudo longitudinal, verificaram as reações celulares após a injeção de implantes inertes. Tais reações eram seguidas por uma série de eventos de magnitude variável. Nas primeiras 24 horas, neutrófilos e pequenas células redondas predominam; em 48 horas, há predomínio de monócitos; em 7 dias, já ocorre formação de células gigantes tipo corpo estranho. Em 2 semanas, a resposta celular já está moderada; em 4 semanas, os fibroblastos aparecem; com 6 semanas, células gigantes de corpo estranho são notadas e a deposição de colágeno se intensifica; em 8 semanas, as células inflamatórias crônicas estão dispersas ao longo de uma maciça deposição de colágeno. A partir daí, a reação celular ao corpo estranho se estabiliza e em seis meses células gigantes e um pequeno grau de resposta celular estão presentes com uma certa quantidade de colágeno denso, e há conversão dos fibroblastos em fibrócitos. A partir de então se constatou uma permanência maior do implante no local, tendo, nesse contexto, os compostos de colágeno misturados a microesferas de PMMA causado grandes expectativas para os pesquisadores e a comunidade médica (71).

Nas apresentações disponibilizadas internacionalmente, as microesferas de PMMA foram inicialmente suspensas em gelatina. Dos 578 pacientes que inicialmente receberam o produto, 15 desenvolveram granulomas em 6 a 18 meses após a aplicação. Concluiu-se, assim, que as impurezas estimularam os macrófagos e foram a causa da formação dos granulomas. Além disso, alguns pacientes apresentaram protuberâncias palpáveis que foram atribuídas à rápida absorção da gelatina que carregava as microesferas, o que permitia uma aglutinação das mesmas. Esse veículo foi, então, substituído por uma solução de colágeno, que por ser mais viscosa mostrou-se mais duradoura no tecido. Após a aplicação do produto na derme profunda, o colágeno é degradado pelo corpo em 1 a 3 meses e completamente substituído por colágeno do próprio paciente em período semelhante, garantindo um resultado de aumento de volume (72).

O colágeno utilizado na apresentação das formulações estrangeiras é de origem bovina. A antigenicidade do colágeno bovino é diminuída pela ação de uma pepsina, que remove a porção final mais antigênica da molécula de colágeno, sem destruir a natureza helicoidal das fibras colágenas (73).

As apresentações comerciais disponíveis internacionalmente são uma suspensão de 20% de microesferas de PMMA purificadas de 30 a 42 micrômetros

de diâmetro em uma solução de colágeno bovino a 3,5%. Contém, ainda, 0,3% de lidocaína para reduzir o desconforto após a aplicação (69). Esse produto foi aprovado e disponibilizado em mais de 50 países desde 1994, com uma estimativa de 400.000 pacientes tratados desde então e uma taxa de complicação de 0,01%. É comercializado sob o nome de Artecoll desde 1996 na União Européia, no Canadá desde 1998 e no México desde 1999. O produto foi aprovado pelo FDA em outubro de 2006, sendo comercializado nos EUA sob o nome de Artefill, com a mesma composição do Artecoll, mas com nanopartículas reduzidas e o tamanho das esferas mais uniforme (69).

Sendo o colágeno bovino uma proteína estranha, 3% dos pacientes podem desenvolver reação imunológica, possivelmente uma reação alérgica do tipo IV, embora anticorpos para colágeno bovino possam ser demonstrados no soro dos pacientes. Dessa forma, um teste alérgico prévio é imprescindível. Uma pequena quantidade de solução de colágeno puro, usualmente 0,05 a 0,1 ml, é injetada intradermicamente na superfície do antebraço. A leitura é feita em 72 horas e, novamente, após 1 mês. Presença de edema e/ou eritema torna o teste positivo. Cerca de 1,2 % dos pacientes com teste negativo desenvolvem reação imunológica em aplicação subsequente; assim, um segundo teste deve ser realizado 30 dias após o primeiro. Alguns autores sugerem, ainda, um novo teste para tratamentos após um período de 12 meses (72).

A associação do colágeno bovino ao PMMA aumenta substancialmente o custo do produto, o que se torna um fator limitante para situações em que grandes volumes do preenchedor são necessários, como no tratamento da lipoatrofia facial, e praticamente inviável para uso em programas de saúde pública.

A maior parte dos artigos publicados na literatura internacional sobre implantes de PMMA diz respeito a produtos com associação de colágeno (Artecoll ou Artefill).

O produto injetável utilizado no Brasil consiste em microesferas de PMMA polimerizadas variando de 30 a 50 micrômetros de tamanho, envoltas em gel de carboxi-gluconato-hidrolático de magnésio. A proporção microesferas/gel é 3:10. Ele é apresentado em frascos de 10 ml ou seringas de 1 ou 3 ml prontas para o uso, conservadas em temperatura ambiente (68,70). Ele foi inicialmente introduzido no Brasil em 1996. Como não possui nenhum componente animal em sua estrutura não exige realização de teste alérgico prévio.

O implante com PMMA confere um resultado imediato e de longa duração, considerando ser um preenchedor biocompatível e inerte, o que lhe confere características de um implante permanente.

Sendo as microesferas de PMMA não biodegradáveis e muito grandes para migrarem ou serem fagocitadas por macrófagos, espera-se um aumento tecidual permanente, consistindo 80% do volume de tecido conjuntivo autólogo. No entanto, estudos animais utilizando microesferas de PMMA têm mostrado resultados conflitantes. Lemperle e colaboradores sugerem que as partículas de PMMA sejam resistentes à fagocitose e degradação e não tenham potencial carcinogênico. Esse estudo atribui a resistência à fagocitose à superfície lisa das partículas e relata que após 4 meses, uma cápsula fibrosa delicada é formada em volta de cada partícula, o que previne o deslocamento do material implantado (62). No entanto, McClelland e colaboradores propõem que o PMMA em colágeno heterólogo tem a capacidade de evocar resposta imune e que as microesferas são susceptíveis à fagocitose e eliminação (74). Espera-se, de toda forma, um resultado duradouro a permanente.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA aprovou o uso do PMMA para tratamento da lipoatrofia facial do HIV (75). No entanto, este produto tem sido também usado no tratamento de sulcos nasogenianos, na correção da atrofia de eminências ósseas, principalmente malar e mentoniana, na atrofia hemifacial de Romberg, na correção do dorso nasal, na correção de cicatrizes e do lóbulo de orelha atrófico (70).

Vários países utilizam o PMMA e o número de pacientes tratados no mundo já ultrapassava os 250.000 pacientes em 2005. Entre estes, apenas 0,01% apresentaram formação de granuloma (76,77).

O Brasil é um dos países com maior experiência no uso do PMMA para preenchimento cutâneo. Todavia, são pouquíssimos os trabalhos que abordam o tratamento da lipoatrofia facial. O PMMA é, hoje, o produto disponibilizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS no SUS.

#### 1.3.4.2.2 *Outros preenchedores cutâneos*

A literatura descreve a utilização de outros preenchedores no tratamento da LF. Nos Estados Unidos e no Canadá, algumas formas de silicone líquido injetável têm sido utilizadas com sucesso para tratar a lipoatrofia facial do HIV. O termo silicone foi designado para uma família de polímeros com um elemento básico: silicón. Esses polímeros variam em sua viscosidade de um óleo até a forma de geléia. O silicone puro indicado no preenchimento cutâneo é o siloxane, que é uma classe de compostos químicos com cadeias alternadas de silicón, oxigênio e metano. A forma pura, filtrada e estéril é a recomendada para uso como preenchedor (78).

A combinação de punctura e do depósito de silicone leva a uma reação inflamatória com migração de polimorfonucleares, seguida de um infiltrado moderado linfocítico. Este infiltrado pode ser observado durante seis meses. Ocorre uma atividade fagocítica discreta e pode-se evidenciar pequeno número de células gigantes, que usualmente não progridem para a formação de granulomas. Os pequenos volumes de silicone injetados logo se acomodam na derme profunda e tecido subcutâneo e são circundados por pseudocápsulas de colágeno preexistente, que posteriormente dá lugar a uma fina cápsula de colágeno neoformado (78).

As reações imediatas são eritema, edema, e eventualmente equimoses. Logo após a injeção, pode ocorrer a formação de pequenas pápulas no local que desaparecem após algumas horas ou em até 3 semanas. Existem relatos de discromias, mas não são frequentes. A elevação excessiva pode ocorrer por hipercorreção ou por excesso de volume aplicado. Os casos de eritema e formação de granulomas estão ligados à impureza do material, localização inadequada ou injeção de grandes volumes. A migração do silicone, que é muitas vezes o principal temor dos profissionais e pacientes, só ocorre quando se utilizam volumes acima de 1 ml em um único local (78), o que geralmente é necessário no tratamento da LF.

Em alguns estudos, o silicone líquido injetável pareceu ser o tratamento de melhor custo-benefício nos Estados Unidos (79). No entanto, um seguimento mais longo dos pacientes tratados é necessário para determinar a eficácia, a durabilidade, e a segurança a longo prazo do silicone líquido injetável no tratamento da lipoatrofia facial do HIV (79).

Um fator limitante a esse preenchimento é o fato de seu uso ser proibido em grande número de países, dentre os quais o Brasil.

O gel de poliacrilamida é um polímero não biodegradável, não alergênico e não tóxico composto por 96% de água não pirogênica e 4% de poliacrilamida. Ele é o único entre os preenchedores em que uma fina camada capsular de colágeno se desenvolve em torno do gel, isolando-o do tecido do hospedeiro. Como resultado do processo de encapsulamento, o implante pode ser prontamente identificado e, na necessidade de ser retirado, pode ser facilmente removido pela expressão da cápsula, expulsando o material do seu interior (80). Por isso, a poliacrilamida é tida como uma prótese injetável (81).

O gel de poliacrilamida é não biodegradável e é proposto que seja biologicamente inerte (81). Os efeitos cosméticos do preenchimento com poliacrilamidas são permanentes, evitando a necessidade de tratamentos posteriores (80).

Uma limitação prática da terapia para o uso de alguns preenchedores faciais, como o gel de poliacrilamida, é o custo associado com esses produtos. O custo da poliacrilamida em 2007, no Canadá, era de cerca de US\$175.00 por mililitro; os pacientes requerem cerca de 10 a 25 ml do produto; o custo total do tratamento seria, assim, de US\$ 1750.00 a US\$4375.00 (80). Além do custo que torna o uso deste preenchedor praticamente inviável, o índice de infecções após o implante de poliacrilamidas descrito na literatura é maior que o descrito após implante de outros produtos.

O ácido polilático foi o primeiro preenchedor a ser aprovado pelo FDA para o tratamento da lipoatrofia facial associada ao uso dos ARV. A decisão do FDA se baseou em 4 estudos que documentaram a segurança e eficácia do produto em 278 pacientes com lipoatrofia facial (82).

O ácido láctico é um polímero sintético, biodegradável e imunologicamente inerte. Após injetado, as micropartículas de ácido polilático podem estimular a produção de colágeno, o que permite um aumento gradual e progressivo no volume da área lipoatrófica (83). O ácido polilático é da família dos alfa-hidroxiácidos e está disponível há mais de 30 anos para variados usos na Medicina (47).

O ácido polilático é injetado na derme profunda com o intuito de aumentar o número de fibroblastos e sua atividade, resultando em aumento da síntese de colágeno. Ele tem duas formas de ação. Inicialmente há aumento de volume

temporário da área tratada e é essencial que os pacientes sejam bem orientados para não se desapontarem quando esse volume inicial reduzir (47). Este volume inicial é criado pela injeção do volume de água estéril utilizada para reconstituir o ácido polilático, que é reabsorvida em 48 a 72 horas (52). A segunda forma de ação é o estímulo à formação de colágeno.

Podem ser necessárias várias sessões antes que o efeito desejado no contorno da face seja notado (47). O ácido polilático é totalmente degradado em nove meses (47).

Carey e colaboradores realizaram um estudo randomizado, multicêntrico, com seguimento de 24 semanas e 96 semanas comparando os pacientes adultos com lipoatrofia facial induzida por anti-retrovirais que receberam injeção de ácido polilático em sua derme profunda com um grupo controle. Estes autores mostraram que o tratamento da lipoatrofia facial com o ácido polilático em pacientes adultos infectados pelo HIV proporcionou apenas um aumento modesto na espessura facial, mas não no volume facial. Em contraste, a percepção dos pacientes de melhora do bem-estar, da qualidade de vida e dos benefícios estéticos foram significativos. O ácido polilático não interfere na perda de gordura de outras regiões do corpo. Os autores pontuam, ainda, que outros estudos comparativos são necessários para definir o tratamento ótimo para a lipoatrofia facial do HIV (83).

Entretanto, por ser um produto biodegradável, o efeito do ácido polilático é temporário e o re-tratamento é eventualmente necessário. Além disso, múltiplas sessões de aplicação são necessárias para administrar o ácido polilático. Ainda, nódulos subcutâneos têm sido descritos após a injeção desse material. Soma-se a isso o elevado custo desse preenchedor. Dessa forma, outras opções alternativas para o paciente com lipoatrofia facial são importantes (82).

O ácido hialurônico é um polissacarídeo componente dos tecidos moles e ele é idêntico em todas as espécies e tipos de tecidos. Existem apresentações comerciais já aprovadas pelo FDA.

O ácido hialurônico injetável é obtido por meio da fermentação bacteriana e possuem baixa incidência de reações adversas. Essa incidência caiu ainda mais nos últimos anos, de 1/1400 pacientes em 1999 para 1/1800 pacientes em 2000. Essa queda é explicada pela produção de formas mais purificadas de ácido hialurônico pelas indústrias farmacêuticas (84).

O ácido hialurônico tem sido usado com sucesso para tratar a lipoatrofia facial do HIV. No entanto, como em outros preenchimentos temporários, grandes volumes são frequentemente necessários para atingir uma correção completa, que tende a diminuir passados 6 a 12 meses. O alto custo de grandes volumes e a necessidade de repetição do tratamento são grandes fatores limitantes (45).

O gel de hidroxiapatita de cálcio é um preenchedor injetável composto de 30% de microesferas de hidroxiapatita de cálcio e 70% de um gel carreador aquoso. Apesar de sintético, seus componentes são idênticos à porção mineral dos ossos e dentes. É um material biocompatível, não tóxico e não antigênico (24).

Foi aprovado pelo FDA em 2006 para correção dos sinais de perda da gordura facial em pacientes com HIV (24).

Esse implante provê uma correção imediata. O gel carreador é absorvido em poucas semanas deixando as microesferas que servem de matriz para neocolagênese e formação de novo tecido. O grande fator limitador para seu uso é também o alto custo, somando-se o fato de ser um preenchedor novo e não existirem estudos a longo prazo.

Como a lipoatrofia do HIV é causada por perda da própria gordura subcutânea do paciente, pareceria lógico que a transferência de gordura autóloga fosse a opção terapêutica mais apropriada. Um estudo recente reportou 29 pacientes com lipoatrofia facial do HIV que receberam o transplante de gordura autóloga com o método Coleman. A técnica era considerada confiável e registros fotográficos realizados 6 meses após o tratamento mostraram a durabilidade do enxerto de gordura. No entanto, os autores notaram que a maioria dos pacientes com lipoatrofia facial associada ao HIV não possuem áreas doadoras de gordura adequadas, assim, muitos não são candidatos a esse procedimento (82). Jones realizou o enxerto de gordura em 10 pacientes com lipoatrofia facial associada ao HIV com os mesmos métodos e resultados similares. No entanto, em quase todos os casos, a correção não persistiu por mais do que 12 meses. Outro recente estudo também sugeriu que embora o preenchimento com gordura autóloga seja efetivo nessa condição, os pacientes com lipoatrofia facial associada ao HIV têm áreas doadoras de gordura mínimas e que este tratamento requer novas sessões de preenchimento com o passar do tempo. Os pacientes HIV geralmente perdem a gordura subcutânea na região do abdome e glútea, que são, usualmente, os sítios doadores de gordura (82).

Em geral, as principais dificuldades encontradas na escolha de um produto para implante no tratamento da LF são a baixa durabilidade dos resultados por biodegradação do material implantado ou o altíssimo custo dos grandes volumes geralmente necessários para o tratamento da LF.

Assim, considerando a alta prevalência da LF e a grande repercussão psicológica que ela causa; considerando que o tratamento com preenchedores faciais tem se mostrado o mais efetivo na LF do HIV e a inexistência de consenso na literatura científica sobre o preenchedor mais adequado; somando-se o fato do PMMA ser o preenchedor disponibilizado para tratamento cirúrgico da LF no SUS, são necessários estudos que abordem aspectos relevantes deste tratamento, como segurança e eficácia.

## 2 OBJETIVOS

### OBJETIVO GERAL

Avaliar os resultados obtidos com o tratamento da lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS com o implante subcutâneo ou supraperiosteal de polimetilmetacrilato.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Conhecer o perfil dos pacientes portadores de HIV/AIDS que buscam o tratamento da lipoatrofia facial na Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – SES/DF, avaliando as variáveis: sexo, idade, tempo de diagnóstico do HIV, tempo de uso de anti-retrovirais, índice de lipoatrofia facial, as zonas faciais acometidas pela doença, a carga viral e a contagem de células CD4+, a presença de comorbidades e o uso concomitante de outras medicações;
- 2) Avaliar o impacto do tratamento da LF com implante de PMMA sobre a carga viral e a contagem de células CD4+;
- 3) Determinar a quantidade média de PMMA utilizada para o tratamento, o número médio de sessões de aplicação e a quantidade média de produto utilizada por sessão de aplicação;
- 4) Relacionar e estabelecer a incidência de complicações associadas ao tratamento proposto;
- 5) Estabelecer o grau de satisfação dos pacientes com os resultados alcançados com o tratamento, sem e com acesso à comparação das imagens digitais dos mesmos registradas antes e após o implante;
- 6) Avaliar o impacto do tratamento na qualidade de vida dos pacientes.

### **3 MÉTODOS**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de um estudo experimental prospectivo descritivo-analítico do tipo série de casos.

#### **3.2 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO**

O estudo foi realizado no período compreendido entre julho de 2009 e dezembro de 2010, no Hospital Regional da Asa Norte – HRAN da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – SES/DF.

O HRAN é a única instituição habilitada pelo Ministério da Saúde para realização do tratamento da lipodistrofia associada ao HIV/AIDS no DF, e, portanto, referência para o mesmo.

#### **3.3 AMOSTRA**

O estudo envolveu 44 pacientes portadores de HIV/AIDS tratados da lipoatrofia facial com implante de PMMA no Ambulatório de Dermatologia do HRAN.

Todos os pacientes foram encaminhados por infectologistas da rede de saúde do DF por meio de um formulário padrão preenchido com dados laboratoriais e clínicos que atestavam as boas condições gerais de saúde do paciente para que os mesmos fossem submetidos ao tratamento da lipoatrofia facial (Anexo A).

##### **3.3.1 Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão foram pacientes confirmadamente portadores do vírus HIV, usuários ou não de anti-retrovirais, maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, os quais deviam apresentar lipoatrofia facial detectável ao exame clínico. Para a avaliação da presença da lipoatrofia em face foram considerados a observação da pesquisadora e o relato do próprio paciente. Os parâmetros utilizados para caracterização de lipoatrofia facial foram a presença, ao exame clínico, de

áreas lipoatróficas nas regiões malares, e/ou zigomáticas, e/ou pré-auriculares e/ou temporais, bem como a acentuação dos sulcos da face e/ou a visualização dos vasos temporais, associado ao relato do paciente de mudança na fisionomia da face por perda de gordura.

Todos os pacientes do estudo manifestaram o desejo de se submeterem ao tratamento da lipoatrofia facial com implante de polimetilmetacrilato.

Todos os pacientes consentiram com a participação no estudo e assinaram o termo de consentimento informado (Anexo B).

### 3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes em uso de corticoesteróides em doses superiores às doses de reposição (7,5 mg de prednisolona diariamente ou equivalentes), em uso de terapias anticoagulantes, hormônio de crescimento, ou outros agentes que aumentassem o apetite ou favorecessem o ganho de peso.

Foram excluídos, ainda, os pacientes com herpes simples ou qualquer outra afecção cutânea na área a ser tratada à época do tratamento, pacientes portadores de coagulopatias ou doenças autoimune, mulheres gestantes e pacientes sabidamente sensíveis aos componentes da formulação do preenchedor utilizado. Foram excluídos do estudo pacientes portadores de hepatite C, pela possibilidade de uso de interferon, considerando que há relatos na literatura de reações no local do implante de PMMA em pacientes posteriormente submetidos ao uso do interferon.

Foram excluídos, ainda, pacientes que sofreram alguma alteração na TARV durante a pesquisa, ou ainda, que não faziam uso de ARV ao serem incluídos no estudo e iniciaram o seu uso no decorrer do mesmo.

### 3.4 ROTINAS

Todos os pacientes incluídos no estudo passaram por uma consulta médica inicial quando foram coletados os dados pessoais como idade, sexo, endereço e telefone para contato, bem como os dados clínicos, como as regiões da face acometidas pela LF e o ILA de cada paciente, e os dados laboratoriais de carga viral e contagem de células CD4+. Pacientes que apresentavam lipoatrofia facial

cl clinicamente evidente, com ILA inferior a 6, ponto de corte estabelecido pelo MS para tratamento, mas que mostraram grande repercussão emocional, foram tratados e incluídos no estudo.

Na consulta inicial, todos os detalhes do tratamento foram explanados. Os pacientes receberam os termos de consentimento para tratamento com PMMA do MS e os questionários identificados por “Questionário A” e “HAT-QoL”, que foram preenchidos.

O termo de consentimento padrão do MS para tratamento da LF com implante de PMMA (Anexo C) orienta os pacientes sobre os resultados esperados com o tratamento e adverte sobre os possíveis efeitos adversos do mesmo, e deve ser utilizado em todos os serviços que executam o tratamento da LF.

O “Questionário A” (Anexo D) avaliou a renda familiar mensal, se o paciente encontrava-se empregado, a satisfação do paciente com sua aparência, a presença de impacto decorrente da LF e os setores da vida do paciente, como os relacionamentos interpessoais, afetados pela LF. Esse questionário foi desenvolvido pela própria pesquisadora, e foi preenchido pelos pacientes antes e depois do tratamento.

Para aferir a qualidade de vida dos pacientes do estudo, antes e após o tratamento, foi aplicado o questionário de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde – OMS, HIV/AIDS Targeted Quality of Life – HAT-QoL, desenvolvido por Holmes & Shea (85) e de utilização gratuita (Anexo E). É um instrumento direcionado para os pacientes portadores de HIV/AIDS. O HAT-QoL foi traduzido para o português e adaptado culturalmente para o Brasil. O questionário foi validado para utilização nacional pela Universidade de São Paulo (86). Ele avalia a qualidade de vida em nove dimensões: função geral, satisfação com a vida, preocupação com a saúde, preocupação financeira, preocupação com a medicação, aceitação do HIV, preocupação com o sigilo, confiança no profissional e função sexual. Este questionário foi preenchido pelos pacientes antes e depois do tratamento.

Todos os pacientes preencheram o termo de autorização para realização de registros fotográficos, bem como para publicação das imagens em revistas científicas (Anexo F).

Os pacientes foram fotografados utilizando-se fundo preto e câmera digital com 5.1 megapixel de resolução, nas posições frontal, oblíqua e perfil.

Os pacientes foram, então, agendados para a primeira sessão do tratamento propriamente dito.

Todos os pacientes foram orientados a suspender o uso de antiinflamatórios, analgésicos, vitamina E e ginkgo-biloba sete dias antes do procedimento.

As consultas de retorno foram agendadas com intervalos de 30 dias.

No retorno foi avaliada a necessidade de complementação do implante.

Foram realizadas tantas sessões quanto se mostraram necessárias, com intervalos mínimos de 30 dias entre as sessões.

O tratamento foi concluído quando a pesquisadora e o paciente constataram preenchimento satisfatório da área tratada em consulta 30 dias após a última sessão.

Todos os pacientes foram fotografados ao término do tratamento, seguindo as mesmas especificações técnicas dos registros fotográficos realizados antes do tratamento.

Ao término do tratamento, todos os pacientes responderam aos questionários identificados por “Questionário A” e “HAT-QoL”, que foram igualmente preenchidos antes do tratamento. Responderam, ainda, o questionário identificado por “Questionário B”.

O “Questionário B” (Anexo G) avaliou o grau de satisfação com o tratamento realizado, a presença e o grau de impacto do tratamento na vida do paciente, se haveria a indicação do mesmo tratamento a um amigo, o grau de desconforto durante o procedimento do implante, as dificuldades apresentadas no decorrer do tratamento e a repercussão do tratamento em setores da vida do paciente. Esse questionário foi elaborado pela própria pesquisadora.

Após o preenchimento dos questionários, os registros fotográficos realizados antes e depois do tratamento foram apresentados ao paciente. O grau de satisfação com o tratamento realizado foi novamente questionado após o acesso dos pacientes às fotos.

A carga viral e a contagem de células CD4+ foram novamente aferidas 6 meses após o término do tratamento da LF. A aferição da carga viral e da contagem das células CD4+ antes e depois do implante foram realizadas no mesmo laboratório e utilizando as mesmas técnicas laboratoriais padronizadas.

### 3.5 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Para realização do implante, as áreas a serem preenchidas foram demarcadas com caneta de marcação com o paciente na posição sentada. As áreas demarcadas foram exibidas para o paciente em um espelho.

Os pacientes foram, então, acomodados em cadeiras para procedimento com recosto inclinado a 120 graus.

A assepsia local foi feita com gaze embebida em álcool 70%.

A anestesia utilizada foi a anestesia tópica com creme de lidocaína a 4% aplicado em camada espessa na área a ser tratada, 30 minutos antes do procedimento. O produto utilizado foi o de nome comercial Dermomax. Em pacientes selecionados, com menor limiar para dor, foi realizada anestesia de bloqueio regional dos nervos mentonianos e infraorbitários. Para tanto foram utilizados tubetes de xilocaína 1% sem vasoconstritor e aplicação intraoral com carpule nos espaços entre os pré-molares superiores e inferiores.

O preenchedor utilizado foi o polimetilmetacrilato de nome comercial Metacryll, produzido e comercializado pelo laboratório Nutricel. O PMMA utilizado foi fornecido pelo programa de DST/AIDS de acordo com a Portaria 2582/GM de 2 de dezembro de 2004.

A concentração do PMMA utilizado foi 10% para tratamento da região temporal e 30% para tratamento das demais áreas.

O PMMA era apresentado em caixas contendo 5 seringas de 3 ml cada, sem agulha.

As seringas foram acopladas a agulhas de calibre 30x7 mm, canhão de cor verde. Para tratamento da região temporal foi utilizada cânula de ponta romba.

A técnica de aplicação empregada foi a de retroinjeção com aspiração prévia, sendo o produto implantado em nível subcutâneo ou supraperiosteal. O preenchedor foi introduzido com distribuição em linhas paralelas, linhas cruzadas (em rede) e em leque, isoladamente ou em conjunto, até se obter um preenchimento satisfatório das áreas demarcadas. A injeção do preenchedor era suspensa antes da retirada total da agulha da pele para evitar aplicação superficial do PMMA, no nível da derme. Foram feitas tantas puncturas quantas se mostraram necessárias, e foi injetado volume do material suficiente para expandir e preencher a área demarcada. Não foi feita sobrecorreção.

Quando da utilização da cânula, foi feito botão anestésico no local da introdução da mesma, utilizando-se xilocaína 1% e seringa de insulina. Para confecção do orifício de introdução da cânula foi utilizada a agulha de canhão rosa. Após a introdução da cânula, deu-se a aplicação do PMMA em retroinjeção no pertuito gerado pela introdução da mesma, com distribuição preferencialmente em leque para reduzir a necessidade de vários pontos de introdução da cânula. Igualmente foi introduzido material suficiente para expansão da área atrófica, evitando sobrecorreção.

A hemostasia foi feita com compressão local.

As seringas com PMMA que, porventura, não foram totalmente utilizadas foram descartadas.

Foram obedecidas todas as normas de biossegurança recomendadas para o manuseio e descarte de materiais cortantes e/ou contaminados.

Finalizado o implante, foi realizada massagem manual na área tratada para melhor acomodação do produto.

Imediatamente após o procedimento, os pacientes receberam bolsas de gelo para aplicação local.

Todos os pacientes receberam por escrito as seguintes recomendações pós-procedimento: aplicação de gelo local de 2 em 2 horas por três dias; não exposição a fontes de calor por 7 dias; não realização de atividades físicas por 7 dias; não ingestão de bebidas alcoólicas por 7 dias; não exposição solar por 7 dias ou enquanto persistissem equimoses. Os pacientes foram orientados, ainda, a realizar a massagem manual no local do tratamento 3 vezes ao dia, por um período de 3 dias. Todos os pacientes receberam a prescrição do medicamento paracetamol, na posologia de 500 mg em até 6 em 6 horas, a ser usado em caso de dor.

Todos os pacientes receberam o número do telefone celular da pesquisadora, para contato a qualquer tempo que se fizesse necessário.

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram coletados e tabulados pela pesquisadora.

Foram realizadas análises descritivas em relação ao sexo, idade, tempo de diagnóstico, tempo de uso de ARV, presença de comorbidades, uso de outras medicações, renda familiar antes do tratamento, percentual de pacientes

empregados antes do tratamento, áreas faciais acometidas pela LF, ILA, grau de satisfação com a imagem antes do tratamento, impacto gerado pela LF antes do tratamento, setores afetados pela LF antes do tratamento, qualidade de vida geral e por setores avaliados antes do tratamento, tempo de tratamento da LF, número de sessões do implante, volume de PMMA implantado (total e por sessão), grau de desconforto com o procedimento, dificuldades relacionadas ao tratamento descritas pelos pacientes, grau de satisfação com os resultados, grau de impacto do tratamento, setores beneficiados com o tratamento, renda familiar após o tratamento, percentual de pacientes empregados após o tratamento, grau de satisfação com a imagem depois do tratamento, impacto gerado pela LF depois do tratamento, setores afetados pela LF depois do tratamento, qualidade de vida geral e por setores avaliados depois do tratamento e a possível indicação do tratamento a um amigo.

Os estudos comparativos foram feitos em relação à carga viral detectada antes e depois do tratamento, à contagem de células CD4+ aferida antes e após o tratamento, a renda familiar antes e depois do tratamento, o percentual de pacientes empregados antes e depois do tratamento, o grau de satisfação com a imagem antes e depois do tratamento, o grau de impacto causado pela LF antes e depois do tratamento e os setores afetados pela LF antes e depois do tratamento. Foram comparados os resultados referentes à qualidade de vida, geral e por setor, avaliados pelo questionário “HAT-QoL”, respondido antes e depois do tratamento.

Para a análise dos dados foram utilizados dois testes não paramétricos: o teste de Wilcoxon e o teste de McNemar. O teste de Wilcoxon foi escolhido porque é utilizado para descobrir se a variável em estudo muda o seu comportamento após um fato que possivelmente tenha influência sobre a mesma, que neste caso, é representado pelo tratamento da LF. Para o teste de Wilcoxon ter validade é necessário que os dados em questão sejam quantitativos ou qualitativos ordinais. Todas as variáveis estudadas obedeceram a estes critérios, com exceção à variável “Pacientes Empregados”. Para esta variável foi utilizado o Teste de McNemar, que tem o mesmo objetivo de comparação que o teste de Wilcoxon, mas podendo ser usado no caso de variáveis qualitativas nominais e dicotômicas.

### 3.7 FINANCIAMENTO

O estudo não utilizou recursos advindos de fontes privadas e não houve qualquer espécie de remuneração da pesquisadora.

Não existe conflito de interesse entre a pesquisadora e os produtos empregados no tratamento dos pacientes.

### 3.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente trabalho atende às normas para realização de pesquisa em seres humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal em 29 de junho de 2009, conforme a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde de 10 de outubro de 1996 (Anexo H).

## 4 RESULTADOS

De julho de 2009 a dezembro de 2010, 67 pacientes foram atendidos no Ambulatório de Lipoatrofia Facial da SES/DF, sendo que 44 preencheram todos os critérios de inclusão e foram admitidos no estudo. Não houve perdas e todos os 44 pacientes concluíram o tratamento.

### 4.1 SEXO

Dos 44 pacientes do estudo, 32 (72,72%) eram do sexo masculino e 12 (27,27%) do sexo feminino, com uma razão de sexo homem/mulher de 2,66.

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com o gênero

Sexo	Total	%
Feminino	12	28
Masculino	32	72
Total	44	100

### 4.2 IDADE

A idade média dos pacientes do estudo foi de 44,38 anos, tendo o paciente mais jovem 34 anos e o mais velho 62 anos. A maior parte dos pacientes da amostra (63%) apresentou idade entre 40 e 49 anos.

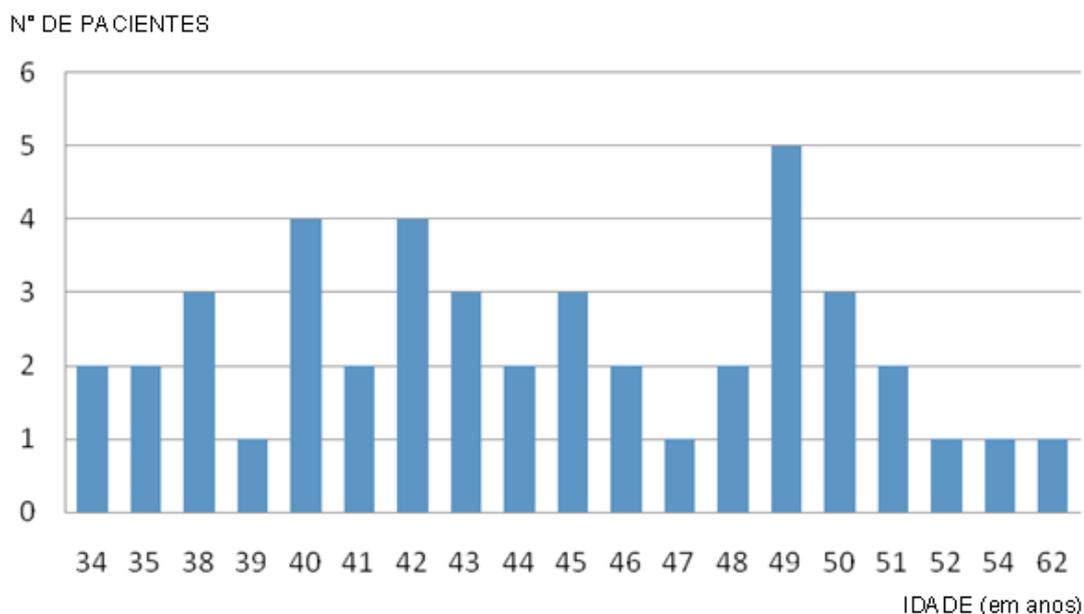


Figura 14 Distribuição dos pacientes de acordo com a idade

### 4.3 CARGA VIRAL

Antes do tratamento, 82% dos entrevistados possuíam carga viral média de até 50 cópias virais/ml de sangue. A maior carga viral encontrada antes do tratamento foi 31.300 cópias/ml de sangue.

Após o tratamento, o percentual de pacientes com carga viral menor que 50 cópias virais/ml de sangue aumentou para 88,6%. Esse aumento não foi estatisticamente significativo ( $p= 0,67$ ). A maior carga viral detectada após o tratamento foi de 122.694 cópias/ml de sangue.

Tabela 2 - Carga viral antes e após o tratamento  
(em número de cópias virais/ml de sangue)

Carga viral	Antes do tratamento (N° de pacientes)	Antes do tratamento (%)	Depois do tratamento (N° de pacientes)	Depois do tratamento (%)
Até 50	36	82	39	89
Maior que 50	8	18	5	11
Total	44	100	44	100

### 4.4 CONTAGEM DE CÉLULAS CD4

A média da contagem de células CD4+ antes do tratamento foi de 493,97. O maior valor observado foi de 1293 e o menor de 209.

Após o tratamento, a contagem média de células CD4+ subiu para 548,61, tendo como valor máximo verificado 1485 e como mínimo 118. Este aumento foi estatisticamente significativo, com  $p=0,02$ .

Tabela 3 – Distribuição do pacientes de acordo com a faixa de contagem de células CD4+ antes e após o tratamento

Faixa de contagem de CD4 (células/ mm <sup>3</sup> )	Antes do tratamento (N° de pacientes)	Depois do tratamento (N° de pacientes)
100-199	0	1
200-299	9	3
300-399	4	10
400-499	15	5
500-599	5	9
600-699	3	9
mais de 700	8	7

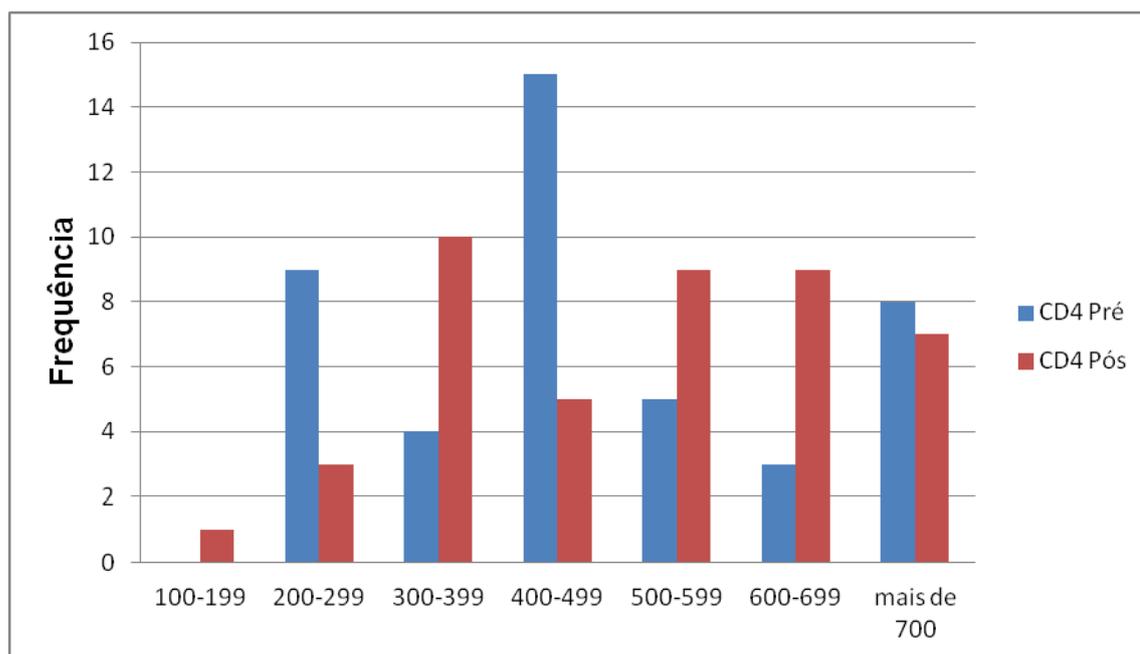


Figura 15 Distribuição dos pacientes do estudo de acordo com a faixa de contagem de células CD4+ antes e após o tratamento

#### 4.5 TEMPO DE DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV

O tempo médio de diagnóstico da infecção pelo HIV foi de 11,09 anos, com variação de 0,33 ano a 21 anos.

#### 4.6 TEMPO DE TARV

O tempo médio de uso de ARV foi 10,46 anos, com variação de 0,33 ano a 20 anos.

#### 4.7 COMORBIDADES

Dos 44 pacientes, 38,64% apresentavam alguma comorbidade e 38,64% usavam outras medicações além dos ARV. As comorbidades mais prevalentes foram dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica, ambas observadas em 15,9% (N=7) dos pacientes. O diabetes mellitus esteve presente em 6,81% (N=3). Outras doenças observadas foram depressão, transtorno de ansiedade, cefaléia não

especificada, epilepsia, miomatose uterina, hepatite B, rinite alérgica e artrite gotosa, todas com prevalência de 2,27% (N=1).

#### 4.8 USO DE MEDICAÇÕES

Todos os pacientes do estudo faziam uso de ARV. Além destas medicações, 15,9 % (N=7) fazia uso de antilipidêmicos, 15,9 % (N=7) de antihipertensivos, 4,54% (N=2) de antidepressivos, 4,54% (N=2) de ansiolíticos, 4,54% (N=2) de antibióticos profiláticos, 4,54% (N=2) de hipoglicemiantes orais, 2,27% (N=1) de anticonvulsivantes, 2,27% (N=1) de analgésicos comuns, 2,27% (N=1) de terapia de reposição hormonal, 2,27% (N=1) de antialérgicos, 2,27% (N=1) de polivitamínicos, 2,27% (N=1) de antiviral para tratamento de hepatite B, 2,27% (N=1) de antiagregantes plaquetários e 2,27% (N=1) de alopurinol.

#### 4.9 EMPREGO

Antes do tratamento, 56,81% (N=25) dos pacientes encontravam-se empregados.

Após o tratamento, o percentual de pacientes empregados foi de 50% (N=22).

Não houve variação estatisticamente significativa no percentual de pacientes empregados antes e após o tratamento ( $p=0,62$ ).

#### 4.10 RENDA FAMILIAR MENSAL

Dos 44 pacientes, 24 (55,82%) afirmaram ter uma renda familiar mensal de até 2 salários mínimos antes do tratamento, 10 (23,25%) de 3 a 5 salários mínimos, 6 (13,95%) de 5 a 10 salários mínimos e 3 pacientes (6,98%) mais de 10 salários mínimos.

Após o tratamento, houve aumento no número de pacientes nas faixas de renda de 5 a 10 salários mínimos para 10 pacientes (22,72%) e na faixa de mais de 10 salários mínimos para 4 pacientes (9,09%). A maior parte dos pacientes, 54,54% (N=24), permaneceu na faixa de renda de até 2 salários mínimos mensais. O aumento da renda após o tratamento não foi estatisticamente significativo ( $p=0,15$ ).

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes de acordo com a renda familiar antes e após o tratamento (em salários mínimos)

Salários mínimos	Antes do tratamento (N° de pacientes)	Após o tratamento (N° de pacientes)
Até 2	24	24
3 a 5	10	6
5 a 10	7	10
Mais de 10	3	4
Total	44	44

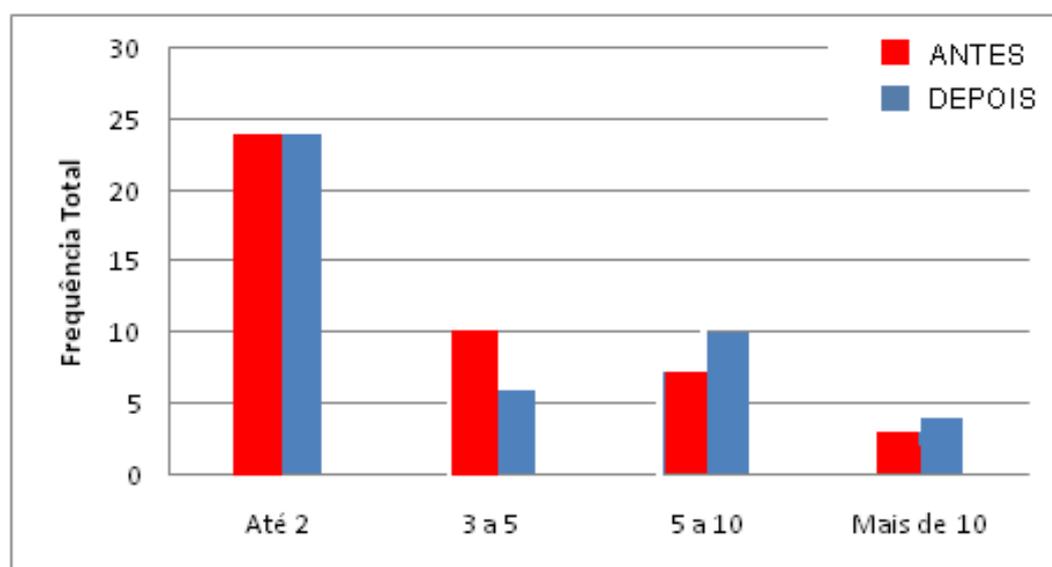


Figura 16 Distribuição dos pacientes por renda familiar antes e após o tratamento (em salários mínimos)

#### 4.11 SATISFAÇÃO COM A IMAGEM

Antes do tratamento, 2 (4,55%) pacientes se disseram satisfeitos com sua imagem àquele momento, 10 (22,72%) se disseram indiferentes, 16 (36,36%) insatisfeitos e 16 muito insatisfeitos (36,36%).

Após o tratamento, 25 pacientes (57%) se disseram muito satisfeitos com a autoimagem, 16 pacientes (36%) satisfeitos e 3 (7%) indiferentes. Nenhum paciente se manifestou como insatisfeito ou muito insatisfeito com a autoimagem após o tratamento.

Tabela 5 - Satisfação com a autoimagem antes e após o tratamento

Avaliação	Antes	%	Após	%
Muito insatisfeito	16	36	0	0
Insatisfeito	16	36	0	0
Indiferente	10	23	3	7
Satisfeito	2	5	16	36
Muito satisfeito	0	0	25	57

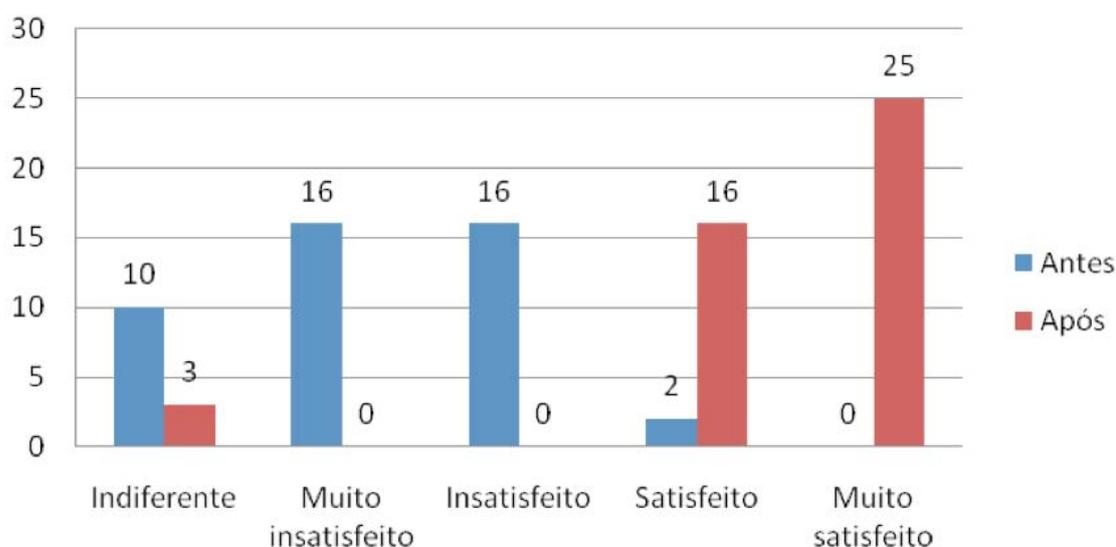


Figura 17 Avaliação da satisfação dos pacientes com a imagem antes e após o tratamento

Em uma escala de 0 a 10, com zero significando a total insatisfação com a aparência e 10 a total satisfação, a média de satisfação com a imagem antes do tratamento foi de 4,54. A menor nota conferida em relação à satisfação com a imagem foi zero e a maior foi 9.

Utilizando-se a mesma escala de 0 a 10, a média da satisfação com a autoimagem subiu para 8,96 após o tratamento. A menor nota conferida à satisfação com a imagem subiu de 0 para 5 e a maior nota subiu de 9 para 10. A diferença entre a satisfação com a autoimagem antes e depois do tratamento resultou um p-valor menor que 0,0001, sendo considerada uma diferença significativa.

#### 4.12 IMPACTO NEGATIVO DECORRENTE DA LF

Os pacientes foram indagados se a presença da LF trazia algum impacto em suas vidas. Antes do tratamento, 41 pacientes (93%) responderam que sim.

Quando indagados se a lipoatrofia facial trazia algum impacto em suas vidas após o tratamento, apenas 1 paciente (2%) respondeu positivamente. A redução do impacto causado pela LF antes e após o tratamento foi estatisticamente significativo, com  $p \leq 0,0001$ .

Tabela 6 – Presença de impacto negativo causado pela LF na vida dos pacientes antes e após o tratamento

Opinião	Antes	%	Após	%
Sim	41	93	1	2
Não	3	7	43	98

#### 4.13 SETORES AFETADOS NEGATIVAMENTE PELA LF

Quando questionados, antes do tratamento, quais os setores de suas vidas eram afetados pela LF, a relação com os amigos foi a mais citada, por 75% dos pacientes (N=33); em seguida as relações no trabalho por 54,55% dos pacientes (N=24), a relação sexual por 50% (N=22), a relação familiar por 45,45% (N=20) e a busca por emprego por 29,55% (N=13).

Assim como antes do tratamento, os pacientes foram questionados sobre quais os setores eram afetados pela LF após o tratamento. A relação com os amigos permaneceu sendo a mais citada, mas por apenas 4,54%. A relação sexual foi citada por 1 paciente (2,27%) e as relações no trabalho também por 1 paciente (2,27). Os demais setores não foram citados.

Tabela 7 - Setores afetados negativamente pela LF antes e após o tratamento

Setor	Antes do tratamento (N° de pacientes)	Antes do tratamento (%)	Depois do tratamento (N° de pacientes)	Depois do tratamento (%)
Relação com Amigos	33	75	2	4,54
Relações no Trabalho	24	54,55	1	2,27
Relação Sexual	22	50	1	2,27
Relação Familiar	20	45,45	0	0
Para conseguir Trabalho	13	29,55	0	0

#### 4.14 QUALIDADE DE VIDA

Na avaliação da qualidade de vida pelo questionário HAT-QoL antes do tratamento, com escala linear de 0 a 100, com 0 significando o pior resultado e 100 significando o melhor resultado, a nota média para a qualidade de vida geral foi 62,39. Na avaliação por setores e utilizando-se a mesma escala, as piores médias foram obtidas nos campos referentes à preocupação com o sigilo, 36,2784, e à preocupação financeira, 44,8739. Na avaliação da qualidade de vida em relação à função geral do paciente a nota média alcançada foi 67,7482, em relação à satisfação com a vida 66,3252, à preocupação com a saúde 71,2802, à preocupação com a medicação 69,0057, à aceitação do HIV 68,4205, à confiança no profissional 76,2193 e à função sexual 61,3636. O setor de função geral obteve nota individual mínima de 8,32 e máxima de 100; o setor de satisfação com a vida obteve nota mínima de 6,25 e máxima de 100. Os demais setores avaliados apresentaram notas entre a menor nota possível, zero, e a nota máxima, 100.

Após o tratamento, utilizando-se o mesmo instrumento para avaliação da qualidade de vida, o questionário HAT-QoL, a nota média referente à qualidade de vida geral subiu de 62,39 para 68,75 após o tratamento. Contudo, essa variação não foi estatisticamente significativa ( $p=0,18$ ).

Na avaliação por setores, também após o tratamento, as piores médias foram obtidas nos campos referentes à preocupação financeira, 50,4, e à preocupação com o sigilo, 47,2. Em relação à função geral, a nota média alcançada foi 74,6, em relação à satisfação com a vida, foi 75,6, à preocupação com a saúde 74,5, à preocupação com a medicação 70,9, à aceitação do HIV, 67,8, à confiança no profissional 76,2 e função sexual 61,3. O setor de função geral obteve nota individual mínima de 16,6 e máxima de 100; o setor de satisfação com a vida obteve nota mínima de 6,25 e máxima de 100. Os demais setores avaliados apresentaram notas individuais entre a menor nota possível, zero, e a nota máxima, 100.

Dessa forma, verificou-se aumento nos índices alcançados em todos os setores avaliados após o tratamento, com exceção do setor referente à confiança no profissional, que mostrou uma queda do índice. Contudo, apenas os quesitos satisfação com a vida e preocupação com o sigilo melhoraram de forma estatisticamente significativa, com  $p=0$  e  $p=0,02$ , respectivamente. O quesito confiança no profissional também não mostrou variação significativa.

Tabela 8 - Qualidade de vida, por setores, antes e após o tratamento  
(avaliada pelo HAT-QoL)

Setor	Antes do tratamento			Após o tratamento		
	Mínimo	Máximo	Média	Mínimo	Máximo	Média
Funcionamento Geral	8,32	100	67,74	16,64	100	74,67
Satisfação com a vida	6,25	100	66,32	6,25	100	75,65
Preocupação com a saúde	0	100	71,28	0	100	74,57
Preocupação financeira	0	100	44,87	0	100	50,46
Preocupação com a medicação	0	100	69	0	100	70,9
Aceitação do HIV	0	100	68,42	0	100	67,89
Preocupação com o sigilo	0	100	36,27	0	100	47,27
Confiança no profissional	0	100	76,21	0	100	75,74
Função sexual	0	100	61,36	0	100	68,75

#### 4.15 ILA

O ILA médio dos pacientes do estudo foi de 9,25, com um mínimo encontrado de 1,6 e um máximo de 19,2.

Dos 44 pacientes do estudo, 7 (15,90%) tinham o ILA entre 0 e 5,9, sendo, assim, considerados portadores de lipoatrofia facial leve ou grau I. A maior parte dos pacientes, 20 (45,46%) apresentaram ILA entre 6 e 10, com lipoatrofia moderada ou grau II. Já 14 pacientes (31,82%) eram portadores de lipoatrofia grave ou grau III, com ILA de 10,1 a 15. E por fim, 3 pacientes (6,82%) apresentavam ILA superior a 15 e lipoatrofia muito grave ou grau IV.

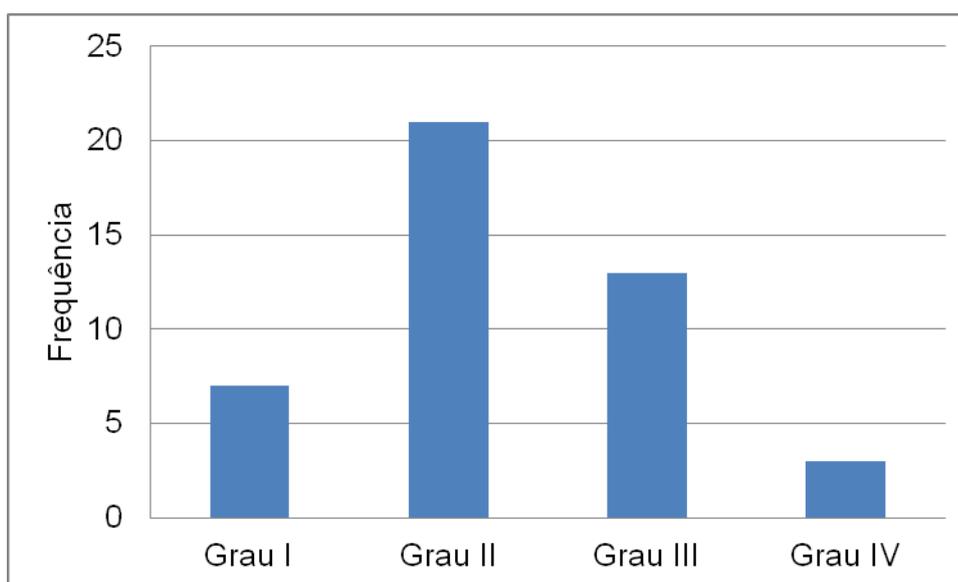


Figura 18 Distribuição dos pacientes por grau de gravidade da LF

A discriminação das zonas faciais onde houve perda da gordura levou em conta a divisão da face como é feita para avaliação do ILA. O acometimento malar foi o mais frequente, presente em 100% (n=44) dos pacientes, seguido do temporal, presente em 38 pacientes (86,36%), e do pré-auricular, presente em 27 pacientes (61,36%).

#### 4.16 REGIÕES FACIAIS AFETADAS PELA LF

O acometimento de mais de uma área foi a apresentação mais comum, 90,91%(n=40) do pacientes, sendo que 38,64% (n=17) apresentavam 2 zonas faciais acometidas e 57,5% (n=23) as 3 regiões.

Tabela 9 - Zonas faciais acometidas pela LF

Região	Nº de pacientes	%
Malar	44	100
Temporal	38	86,36
Pré-Auricular	27	61,36

#### 4.17 NÚMERO DE SESSÕES DE APLICAÇÃO DO PMMA

O número médio de sessões de aplicação do PMMA por paciente foi de 2,4, sendo que o maior número de sessões a que um paciente foi submetido foram 5 sessões e o menor número 1 sessão.

Dos 44 pacientes, 13 (29,54%) precisaram de apenas 1 sessão de tratamento, enquanto os demais 31 pacientes (70,45%) necessitaram de 2 ou mais sessões, dos quais 11 pacientes (25%) realizaram 2 sessões, 10 pacientes (22,72%) realizaram 3 sessões, 8 (18,18%) se submeteram a 4 sessões e 2 pacientes (4,54%) se submeteram a 5 sessões do tratamento.

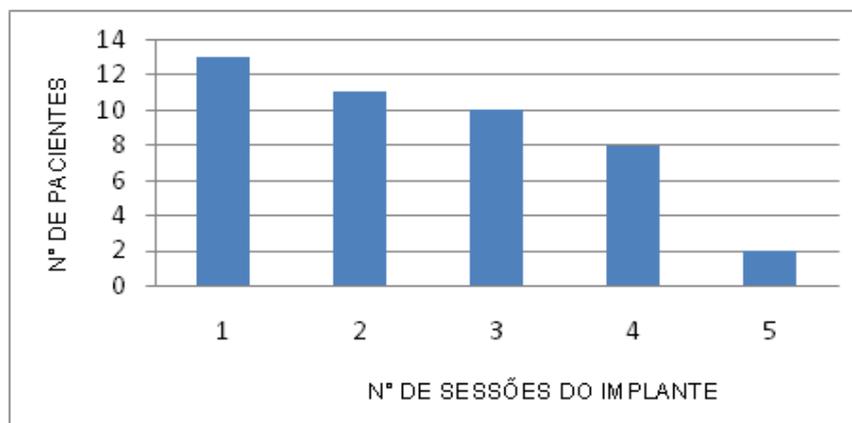


Figura 19 Distribuição dos pacientes de acordo com o número de sessões de implante de PMMA

#### 4.18 VOLUME DE PMMA

O volume médio total de PMMA implantado por paciente foi de 16,71 ml, sendo que o paciente que recebeu maior volume de produto recebeu 40 ml e o paciente que recebeu menor volume de produto recebeu 4 ml. Dos 44 pacientes, 2 (4,54%) receberam até 5 ml de PMMA, 10 pacientes (22,72%) receberam entre 5 e 10 ml de PMMA, 13 (29,54%) receberam entre 10 e 15 ml, 4 pacientes (9,09%) receberam de 15 a 20 ml do produto, 7 (15,90%) receberam entre 20 e 25 ml, 3 (6,81%) receberam de 25 a 30 ml, 2 (4,54%) de 30 a 35 ml e 3 pacientes (6,81%) receberam entre 35 e 40 ml de PMMA.

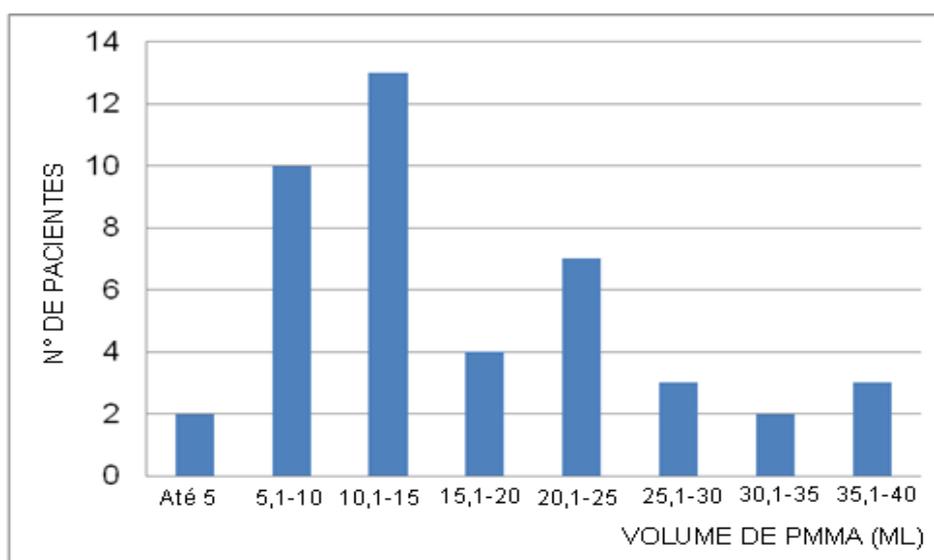


Figura 20 Distribuição dos pacientes de acordo com a quantidade de PMMA implantada para tratamento da LF

O volume implantado por sessão de tratamento variou de 1 ml a 15 ml, sendo que a média do volume implantado por sessão foi de 6,7 ml.

#### 4.19 INTERVALO DE TEMPO ENTRE AS SESSÕES

O intervalo médio entre as sessões foi de 1,66 mês, com um mínimo de 1 mês e um máximo de 6 meses.

#### 4.20 SATISFAÇÃO COM OS RESULTADOS

Dos 44 pacientes, 29 (65,91%) se disseram satisfeitos e 15 (34,09%) se disseram muito satisfeitos com os resultados do tratamento. Nenhum paciente se disse indiferente, insatisfeito ou muito insatisfeito com os resultados alcançados.

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes por grau de satisfação alcançado com os resultados do tratamento

Grau de satisfação	Nº de pacientes	%
Muito satisfeito	29	65,91
Satisfeito	15	34,09
Indiferente	0	0
Insatisfeito	0	0
Muito Insatisfeito	0	0

Em uma escala de 0 a 10, com 0 significando total insatisfação e 10 significando total satisfação com os resultados alcançados com o tratamento, a nota média alcançada foi de 9,53. A menor nota obtida foi 7 e a maior 10.

Utilizando-se a mesma escala e após ter acesso aos registros fotográficos de antes e depois do tratamento, a nota média alcançada para a satisfação com os resultados foi 9,33, sendo a menor nota obtida 7 e a maior 10.

A diferença entre as notas alcançadas antes e após a visualização dos registros fotográficos não foi estatisticamente significativa ( $p=0,06$ ).

#### 4.21 INDICAÇÃO DO TRATAMENTO DA LF A AMIGOS

Todos os 44 pacientes afirmaram que indicariam o tratamento a algum amigo.

#### 4.22 DOR

Em uma escala de 0 a 10, com 0 significando dor/desconforto extremamente intenso e 10 significando ausência completa de dor/desconforto com o procedimento do implante facial, o valor médio obtido foi de 5,09, com nota mínimo de 0 e nota máxima de 10. O desvio padrão apresentado foi de 2,94.

#### 4.23 DIFICULDADES RELACIONADAS AO TRATAMENTO

A dor foi a principal dificuldade encontrada em relação ao tratamento, sendo citada por 43% dos pacientes (N=19). As outras dificuldades referidas foram edema (inchaço) por 36% dos pacientes (N=16), a necessidade de mais de 1 sessão por 25% (N=11), a necessidade de suspender atividade física por 2,27% (N=1) e a necessidade de colocar compressas de gelo após o procedimento por também 2,27% (N=1).

Tabela 11 – Dificuldades encontradas referentes ao tratamento

Dificuldade	N° de pacientes	%
Dor	19	43%
Inchaço	16	36%
Necessidade de mais de 1 sessão	11	25%
Outras	2	4,50%

#### 4.24 COMPLICAÇÕES

Dos 44 pacientes, 2 (4,54%) apresentaram efeitos adversos com o tratamento. Um paciente relatou 2 episódios de herpes simples labial, portanto em área distinta da área tratada, seguidos às 2 sessões de preenchimento a que foi submetido. O segundo paciente apresentou herpes zoster em hemiface direita após a terceira sessão do tratamento. O paciente que apresentou herpes simples evoluiu para melhora completa sem tratamento. O paciente que apresentou herpes zoster facial foi acompanhado com consultas 2 vezes por semana após o início do quadro, que evoluiu para resolução completa com administração de fanciclovir, prednisona e cefalexina.

#### 4.25 IMPACTO DO TRATAMENTO

Dos 44 pacientes do estudo, 41 (93,18%) afirmaram que o tratamento trouxe algum impacto positivo em suas vidas.

Tabela 12 - Presença de impacto positivo na vida dos pacientes decorrente do tratamento da LF

Impacto na vida	Total	%
Não	3	6,82
Sim	41	93,18
Total	44	100

Para 70% (N=31) dos pacientes o tratamento foi muito impactante e para 10% (N=10) o tratamento foi impactante.

Tabela 13 - Grau de impacto do tratamento da LF

Grau de impacto	Nº de pacientes	%
Muito impactante	31	70
Impactante	10	23
Indiferente	3	7

#### 4.26 SETORES BENEFECIADOS PELO TRATAMENTO DA LF

Entre os quesitos que obtiveram melhora com o tratamento, destaque para a relação com amigos e a relação familiar, que sofreram impacto positivo por 79,55% e 72,73% dos pacientes, respectivamente. Houve melhora no relacionamento com o parceiro para 59,09% dos pacientes, no relacionamento sexual para 40,91%, no desempenho no trabalho para 36,36%, na disposição para atividades para 36,36%, na qualidade do sono para 22,73% e no apetite para 18,18%.

Tabela 14 – Quesitos com melhora após o tratamento

Quesitos	Nº de pacientes	%
Relação com amigos	35	79,55
Relação Familiar	32	72,73
Relação com Parceiro	26	59,09
Relacionamento Sexual	18	40,91
Desempenho no trabalho	16	36,36
Disposição para atividades	16	36,36
Qualidade do sono	10	22,73
Apetite	8	18,18

## 4.27 CONSOLIDADO DAS ANÁLISES ESTATÍSTICAS COMPARATIVAS

Tabela 15 – Conclusão das análises estatísticas das variáveis comparadas

Variável	Teste	p-valor	Conclusão
Carga virai antes e após tratamento	Wilcoxon	0,67	Sem alteração significativa
<b>Contagem de células CD4+ antes e após tratamento</b>	<b>Wilcoxon</b>	<b>0,02</b>	<b>Aumentou após o tratamento</b>
Qualidade de vida geral antes e após tratamento	Wilcoxon	0,18	Sem alteração significativa
Função geral antes e após tratamento	Wilcoxon	0,13	Sem alteração significativa
<b>Satisfação com a vida antes e após tratamento</b>	<b>Wilcoxon</b>	<b>0</b>	<b>Melhorou após o tratamento</b>
Preocupação com a saúde antes e após tratamento	Wilcoxon	0,93	Sem alteração significativa
Preocupação financeira antes e após tratamento	Wilcoxon	0,23	Sem alteração significativa
Preocupação com a medicação antes e após tratamento	Wilcoxon	0,95	Sem alteração significativa
Aceitação do HIV antes e após tratamento	Wilcoxon	0,86	Sem alteração significativa
<b>Preocupação com o sigilo antes e após tratamento</b>	<b>Wilcoxon</b>	<b>0,02</b>	<b>Melhorou após o tratamento</b>
Confiança no profissional antes e após tratamento	Wilcoxon	0,86	Sem alteração significativa
Função sexual antes e após tratamento	Wilcoxon	0,19	Sem alteração significativa
Satisfação com a imagem após o tratamento sem e com acesso às fotos	Wilcoxon	0,06	Sem alteração significativa
Renda familiar antes e após tratamento	Wilcoxon	0,15	Sem alteração significativa
Proporção de pacientes empregados antes e após tratamento	McNemar	0,62	Sem alteração significativa
<b>Grau de satisfação com a imagem antes e após tratamento</b>	<b>Wilcoxon</b>	<b>0</b>	<b>Aumentou após o tratamento</b>
<b>Impacto negativo da LF na vida do paciente</b>	<b>Wilcoxon</b>	<b>≤ 0,0001</b>	<b>Diminuiu após o tratamento</b>

## 4.28 IMAGENS COMPARATIVAS DOS PACIENTES ANTES E APÓS O TRATAMENTO DA LF

Figura 21 Paciente com maior ILA do estudo, 19,2, e LF grau IV ou muito grave, antes e após implante de 37,2 ml de PMMA em 4 sessões

Figura 22 Paciente com LF grau IV ou muito grave (ILA 17,6) antes e após o implante de 38,8 ml de PMMA em 5 sessões de tratamento; a cicatriz nasal refere-se à seqüela de leshimaniose tegumentar tratada

Figura 23 Paciente mais idoso da amostra, 62 anos, com LF grau IV ou muito grave (ILA 16,6) antes e após implante de 9,4 ml PMMA em 1 sessão de tratamento

Figura 24 Paciente portador de LF grau IV ou muito grave (ILA=15,1) antes e após implante de 23,75 ml de PMMA em 3 sessões de tratamento

Figura 25 Paciente com LF grau III (ILA 11,9) antes e após implante de 32,7 ml de PMMA em 3 sessões

Figura 26 Paciente portador de LF grau III ou grave (ILA 10,2) antes e após o implante de 29 ml de PMMA em 4 sessões de : aspecto rejuvenescido da face após o tratamento

Figura 27 Paciente portador de LF grau III ou grave (ILA=10,4) antes e após implante de 18,8 ml de PMMA em 3 sessões do tratamento: melhora da lipoatrofia regiões temporal, pré-auricular e zigomática

Figura 28 Paciente portador de LF grau III ou grave (ILA=10,1) antes e após implante de 40 ml de PMMA (maior volume utilizado no estudo) em 4 sessões do tratamento

Figura 29 Perfil de paciente com LF grau II ou moderada (ILA=8,8), antes e após o implante de 14,2 ml de PMMA em 3 sessões de tratamento: resgate do volume na região bucal

Figura 30 Paciente com LF grau II ou moderada (ILA 6) antes e após implante de 11 ml PMMA em 3 sessões

Figura 31 Paciente portador de lipodistrofia moderada ou grau II (ILA=9) antes e após implante de 21,2 ml de PMMA em 3 sessões de tratamento

Figura 32 Paciente portado de ILA=9, lipoatrofia moderada ou grau II, antes e após implante de 18 ml de PMMA em 2 sessões de tratamento

Figura 33 Paciente com LF grau I ou leve (ILA 4,8) que se manifestou muito insatisfeito com sua autoimagem, antes e após o tratamento: paciente com ILA  $\leq 6$ , ponto de corte estabelecido pelo MS para indicação, mas que se beneficiou com o implante de 5,6 ml de PMMA em 1 sessão de tratamento

Figura 34 Paciente portador de LF grau I ou leve (ILA=6,2) antes e após o implante de 4,8 ml de PMMA em 1 sessão de tratamento

## 5 DISCUSSÃO

No período delimitado para o estudo, foram encaminhados ao Ambulatório de Lipoatrofia Facial da SES/DF, que funciona no Serviço de Dermatologia do HRAN, 66 pacientes. Destes, 23 pacientes não foram incluídos no estudo por não preencherem um ou mais critérios de inclusão.

Dos 23 pacientes excluídos, 07 (30,43%) não tinham indicação de tratamento por não apresentarem lipoatrofia facial clinicamente evidente, 13 (56,52%) já haviam se submetido a algum tipo de tratamento para lipoatrofia facial, sendo que 12 (52,17%) receberam implante anterior de PMMA e 01 (4,35%) de gordura autóloga, e 03 (13,04%) eram portadores de hepatite tipo C com perspectivas futuras de uso de interferon.

Certo grau de resposta inflamatória secundária ao uso dos preenchedores cosméticos é inevitável, sendo esta a provável ligação para as interações entre interferon e preenchedores. O relato na literatura de uma paciente com história de implante de PMMA na face para fins estéticos realizado 10 anos antes e que evoluiu com edema facial desfigurante após ter recebido injeções subcutâneas de interferon alfa-2a atentou para essa interação. O interferon parece causar uma exarcebação de uma inflamação crônica pré-existente em baixo grau (87). Hoje, pacientes com história de preenchedores permanentes e indicação de uso de interferon, esta deve ser revista. Por outro lado, pacientes coinfetados pelo vírus da hepatite C ou com possibilidade de uso de qualquer outra medicação imunoestimuladora devem ter o implante com PMMA contra-indicado.

Os pacientes excluídos do estudo pela coinfeção pelo vírus da hepatite C (VHC) corresponderam a 4,54% do universo dos pacientes que procuraram o ambulatório, isto é, 66 pacientes. A coinfeção pelo vírus da hepatite B esteve presente em 1 paciente (1,51%) , que pôde ser submetido ao tratamento com PMMA, posto não haver indicação de uso de interferon nessa patologia. O número total de coinfetados pelo VHB ou VHC neste universo, 04 pacientes (6,06%), foi inferior aos dados da literatura, que relatam que a coinfeção pelos vírus da hepatite C e B pode superar os 50% dos pacientes portadores do HIV (88).

Assim, dos 66 pacientes atendidos, 23 foram excluídos e 44 entraram no estudo e foram tratados.

**Dos 44 pacientes do estudo, 32 (72,72%) eram do sexo masculino e 12 (27,27%) do sexo feminino, com uma razão de sexo homem/mulher de 2,66.**

A AIDS, inicialmente, era uma doença basicamente masculina, e o índice de infectados pelo HIV chegava a ser 20 vezes maior nesse grupo. A partir da década de 90, observou-se um aumento crescente na proporção de mulheres portadoras do vírus HIV. Os valores da razão de sexo passaram de 24:1, em 1985, para 6:1 em 1990, situando-se em 2:1 em 1997 (89). Hoje, a razão de sexo homem/mulher de infectados pelo HIV no Brasil é de 1,5 (12). Assim, o presente estudo mostrou uma proporção maior de homens em relação à razão de sexo de pacientes infectados pelo HIV no Brasil atualmente.

Uma justificativa seria que a maior parte dos pacientes do estudo apresentou uma história de infecção por HIV longa, com tempo médio de diagnóstico de 11,09 anos. O percentual de homens com infecção de longa data pelo HIV seria maior que a proporção masculina de infectados pelo HIV nos dias atuais.

A razão de sexo em outros estudos da literatura internacional que avaliam o tratamento da lipoatrofia facial também mostra uma maior prevalência do sexo masculino em suas amostras, com uma proporção de homens variando de 76,92% a 92% da amostra (83,90).

Deve-se questionar, ainda, se o sexo masculino seria um fator de risco para a lipoatrofia facial, sendo esta mais prevalente entre os homens. Alguns estudos, contudo, mostraram o contrário. Um estudo de 2003 identificou o sexo feminino como um dos fatores de risco para desenvolvimento da lipodistrofia associada ao HIV, juntamente com idade mais avançada, menor número de células CD4+, AIDS já estabelecida e coinfeção pelo vírus da hepatite C (91). Em uma revisão de 2005 acerca dos aspectos clínicos da lipodistrofia associada ao HIV, o sexo feminino também é citado como fator de risco para o desenvolvimento do quadro em dois outros artigos, bem como idade superior a 40 anos, taxas elevadas de triglicérides séricos, baixa contagem de células CD4+ e estágio avançado de AIDS (45). Vale salientar que os estudos falam sobre fatores de risco para a lipodistrofia como um todo, com o seu amplo espectro de manifestações. O presente estudo aborda exclusivamente a lipoatrofia da face, ainda que outras manifestações da síndrome possam estar presentes em alguns pacientes.

Outro questionamento seria se os pacientes do sexo masculino têm um maior acesso aos serviços de saúde que as mulheres. Tendo sido a AIDS uma doença

introduzida no meio feminino mais tardiamente, fatores como a aceitação da doença e a busca por tratamento poderiam ser vistos com maior resistência pelas mulheres, ou estas poderiam ter menor acesso às informações de saúde para o público de portadores de HIV. Um grande veículo de divulgação dos serviços disponíveis para esta população são as organizações da sociedade civil de pacientes portadores de HIV/AIDS, que ainda comportam um contingente maior de participantes do sexo masculino.

O senso comum de que as mulheres se preocupam mais com sua aparência que os homens não foi uma percepção corroborada neste estudo. Apenas 1 paciente do sexo masculino referiu que procurou tratamento incentivado pela esposa e filha. Todos os demais pacientes do sexo masculino manifestavam notória insatisfação com sua aparência e desejavam intervenções para correção da morbidade. Muitos manifestavam, ainda, interesse na realização de outros procedimentos estéticos não relacionados ao tratamento da lipoatrofia facial, como uso de cosméticos e cosmecêuticos e a aplicação de toxina botulínica.

Apesar da maioria de pacientes do sexo masculino, o presente estudo apresentou um maior percentual de mulheres (27,27%) que demais artigos na literatura que contemplam o tratamento da lipoatrofia facial, cuja frequência de pacientes do sexo feminino é cerca de 5% (92). Este fato é relevante porque há na literatura mundial um déficit de dados sobre como se comportam os preenchedores cutâneos em mulheres portadoras da LF (61).

**A idade média dos pacientes atendidos no estudo foi de 45,41 anos, tendo o paciente mais jovem 34 anos e o mais velho 62 anos.** A idade média encontrada foi similar a outros estudos para tratamento da LF em pacientes soropositivos para o HIV, nos quais a idade média dos pacientes esteve entre 43 a 49 anos, embora a variação etária tenha sido menor nestes estudos, de 37 a 49 anos e 42 a 56 anos, respectivamente (37). Hanke e colaboradores encontraram idade média de pacientes a serem tratados de 48,9 anos com variação de 34 a 65 anos, variação próxima à encontrada neste estudo (94).

**O tempo de diagnóstico médio encontrado no presente estudo foi de 11,09 anos, sendo que o diagnóstico mais antigo se deu há 21 anos e o mais recente há 4 meses do início do tratamento para LF.** Este dado converge com os dados da literatura mundial, que mostram que os pacientes integrantes de estudos para tratamento da lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS têm, na maioria, uma

história longa de infecção pelo HIV, com média de 13,6 anos, mínimo de 8,5 e máximo de 20 anos (92).

O tempo de tratamento com anti-retrovirais também foi avaliado. **O tempo médio de uso dos ARV foi de 10,46 anos, sendo o maior tempo relatado de 20 anos e o mais curto de 4 meses.** Esses dados convergem com dados da literatura. Skeie e colaboradores relatam um tempo médio de uso de ARV de 10 anos entre os pacientes a serem submetidos a tratamento cirúrgico da LF, com mínimo de 6,9 e máximo de 15,6 anos (92). O fato de um paciente do presente estudo apresentar quadro de lipoatrofia facial clinicamente detectável com apenas 4 meses de uso de ARV merece destaque, mas não foi possível determinar com quanto tempo de TARV iniciou-se a LF ou se ocorreu mesmo antes do início do uso dos ARV. Dados da literatura associam a lipoatrofia facial ao uso do indinavir, um inibidor de protease, por período superior a 2 anos ou a qualquer tempo de uso da estavudina (46). Por outro lado, por ser a alteração da redistribuição da gordura de origem multifatorial, estando a própria infecção pelo vírus possivelmente implicada, é possível que o processo de perda de gordura facial tenha começado antes mesmo do início da TARV (46). Ainda embora se reconheça que a presença do vírus não seja fator imprescindível para que a lipodistrofia ocorra, em que pese tenha sido relatada síndrome lipodistrófica na ausência da infecção pelo HIV, como verificado em indivíduos não infectados que desenvolveram os sintomas após múltiplos tratamentos profiláticos com ARV, pós exposição (95).

Apesar de ter-se estabelecido o tempo médio de infecção pelo HIV e o tempo médio de uso dos ARV, que foi de 11,09 e 10,46 anos, respectivamente, não foi possível definir o tempo decorrido da infecção pelo HIV ou mesmo o tempo de TARV até o início dos sintomas neste estudo. Isso porque a perda da gordura facial é um processo contínuo e progressivo, não sendo possível definir precisamente quando se deu o início do quadro.

As medicações anti-retrovirais específicas em uso por cada paciente não foi um fator avaliado, em que pese já exista abundante literatura nacional e internacional a respeito, que demonstraram associação dos inibidores da transcriptase reversa e dos inibidores de protease com o desenvolvimento da lipodistrofia.

Apesar da maior parte dos pacientes se encontrar em fase produtiva, até 55 anos, pouco mais da metade, **58,14% (N=25) encontravam-se empregados antes**

**do tratamento.** Dentre os não empregados, estão inclusos os pacientes aposentados, seja por idade e tempo de serviço, seja por motivos de saúde. **A lipoatrofia facial foi citada como fator dificultador para obtenção de emprego por 29,54% (N=13) dos pacientes.** Contudo, o tratamento da LF não repercutiu sobre a proporção de pacientes empregados, que inclusive diminuiu para 50% da amostra, mas esta variação não foi estatisticamente significativa.

Com relação à renda, mais da metade do pacientes, **55,82% (N=24) atestaram uma renda familiar mensal inferior a dois salários mínimos antes do tratamento.** Este dado explica o alto nível de preocupação financeira que foi detectado na avaliação da qualidade de vida dos pacientes do estudo. Em uma escala de 0 a 100, com 0 significando o pior índice e 100 o melhor, a nota média alcançada para o quesito preocupação financeira no questionário de qualidade de vida aplicado antes do tratamento foi 44,8739, sendo o segundo quesito com pior desempenho, atrás somente da preocupação com o sigilo, e teve um impacto significativo para obtenção de baixos índices na avaliação da qualidade de vida geral, que foi de 62,39. Assim como a proporção de pacientes empregados e a renda familiar, a preocupação financeira não sofreu variação significativa com o tratamento.

Utilizando-se o ILA como referência, **15,9% (N=7) dos pacientes apresentavam lipoatrofia facial leve (ILA de 0 a 5,9), 45,46% (N=20) moderada (6 a 10), 31,82% (N=14) grave (ILA de 10,1 a 15) e 6,82% (N=3) muito grave (ILA de 15,1 a 20).** Como o ILA é um instrumento de aferição criado por médicos brasileiros, não há trabalhos na literatura internacional que utilizem este parâmetro de classificação. Na verdade, não existe uniformidade ou padronização para classificação de gravidade dos casos, e nem todos os estudos classificam os pacientes tratados de acordo com a gravidade da lipoatrofia.

Em um estudo no qual 411 pacientes foram tratados com implante de ácido polilático, 1% apresentava lipoatrofia leve, 56% moderada e 43% grave, utilizando a escala de Chelsea e Westminster (47).

O índice de lipoatrofia facial foi criado, pelo Ministério da Saúde, numa tentativa de escalonar a gravidade da doença e padronizar o critério de indicação do tratamento. Contudo, por não possuir um método objetivo da quantificação da gordura e ser avaliador-dependente, traz consigo um viés de avaliação importante, assim como também acontece com outras classificações utilizadas

internacionalmente. O ILA foi calculado para todos os pacientes do estudo, todavia o ponto de corte estabelecido pelo MS, de  $ILA \geq 6$ , não foi o único parâmetro utilizado para a indicação do tratamento.

Assim como não existe uma classificação unânime aceita em relação a severidade da lipoatrofia facial, o momento mais indicado para uma intervenção cirúrgica reparadora também não está definido.

De acordo com o Departamento de Saúde da Direção Geral de Saúde Pública da Comunidade da Catalúnia, a lipoatrofia se classifica em três graus, I (leve), II (moderada) e III (grave), em função da perda da gordura e da aparição de alguns sinais de fácil identificação. Na forma leve o paciente apresenta um discreto aplanamento do relevo malar, sem outros sinais. Na forma moderada, há apagamento do relevo malar com afundamento da região. Neste estágio, forma-se, ainda, um sulco nasogeniano característico. Na forma grave, existem os mesmos sinais dos graus I e II, mas com esqueletização da mímica facial, especialmente do zigomático maior. Há ausência quase total da gordura subcutânea, que faz com que a pele se adapte às sinuosidades das estruturas profundas. Em princípio seria indicado o preenchimento facial nos pacientes com lipoatrofia facial de graus II e III. Considerando que a repercussão psicossocial da lipoatrofia pode variar entre as pessoas, estaria indicado o preenchimento naquelas com grau I cuja situação psicológica laboral ou social o requeresse (23,59). Esta classificação, por ser também subjetiva e avaliador-dependente, não traz a uniformidade necessária aos métodos de classificação utilizados em pesquisa científica.

O Ministério da Saúde preconiza um ILA mínimo para eleição de pacientes a serem tratados com o implante de PMMA (17). Contudo, este estudo mostrou que não há uma correlação direta entre o grau de gravidade da doença com o nível de qualidade de vida do paciente, ou seja, pacientes com ILA baixo podem apresentar uma grande repercussão da enfermidade sobre sua qualidade de vida. Esse fato ressalta a real necessidade de avaliar, também, o estado psicológico do paciente na decisão pela terapêutica. O ILA deverá ser, sim, sempre considerado. Contudo, a rigidez de um ponto de corte pode excluir pacientes que se beneficiariam com o tratamento, pelo impacto psicológico do mesmo.

No presente estudo, a indicação do tratamento levou em conta a gravidade da perda da gordura facial, aferida pelo ILA, os possíveis benefícios estéticos que seriam proporcionados pelo implante, bem como o impacto psicológico da

lipodistrofia no paciente. O transtorno emocional causado pela doença, e muitas vezes o isolamento social a ele associado, nem sempre é proporcional à gravidade da doença. Pacientes portadores de lipoatrofia leve, com ILA inferior ao ponto de corte determinado pelo MS para indicação do tratamento, mostraram-se, algumas vezes, com repercussão desastrosa em sua vida profissional e social causada pela LF. Dessa forma, pacientes portadores de LF clinicamente detectável, com ILA inferior ao determinado pelo MS para tratamento, mas com grande repercussão da doença sobre suas vidas, foram tratados.

A discriminação das zonas faciais onde houve perda da gordura levou em conta a divisão da face como é feita para avaliação do ILA. **O acometimento malar foi o mais frequente, presente em 100% (n=44) dos pacientes, seguido do temporal, 38 pacientes, e do pré-auricular, 27 pacientes. O acometimento de mais de uma área foi a apresentação mais comum, 90,91% (n=40) dos pacientes, sendo que 38,64% (n=17) apresentavam 2 zonas faciais acometidas e 57,5% (n=23) 3 regiões.**

A região malar, que compreende as regiões bucal e zigomática, foi a mais frequentemente acometida no estudo, em 100% dos pacientes. Isso se deve, possivelmente, porque a perda da gordura subcutânea facial se dá principalmente à custa da gordura de Bichat (17), também chamada de gordura malar. Neste estudo, apenas 4 (9,09%) pacientes apresentavam a região malar acometida isoladamente, todos os outros tinham mais de uma zona facial acometida.

Outro fator de influência na alta frequência de acometimento da região malar na amostra estudada é que a atrofia desta área é a que mais incomoda os pacientes, por ser a mais evidente e a mais dificilmente camuflada. Muitos pacientes que procuraram o Ambulatório de Lipoatrofia usavam bonés, cabelo comprido ou barba para esconder as áreas atróficas. Nas áreas de atrofia da face que mais geram transtorno ao paciente, a lipoatrofia da região malar é seguida da região temporal e por fim pela região pré-auricular.

**Com relação à avaliação da qualidade de vida geral nos pacientes da amostra, não houve aumento significativo após o tratamento da LF. O aumento estatisticamente significativo só foi verificado nos setores relativos à satisfação com a vida e à preocupação com o sigilo.**

O termo qualidade de vida é utilizado na linguagem cotidiana e em diversas áreas de trabalho e saber. A tentativa de uma definição científica para o termo é

recente e vem sendo utilizada como sinônimo de estado de saúde, estado funcional, bem estar psicológico, felicidade com a vida, satisfação das necessidades e avaliação da própria vida (96). Considerando que a AIDS, após o advento dos ARV, tornou-se uma doença crônica, a qualidade de vida dos pacientes deve ser ainda mais priorizada.

Estudos publicados sobre a qualidade de vida de pessoas vivendo com HIV/AIDS vêm utilizando instrumentos variados de avaliação (96). Uma vantagem do HAT-QoL, instrumento utilizado no presente estudo, é ser direcionado para pacientes portadores do HIV, avaliando, assim, aspectos que lhes são próprios, como preocupação com a saúde e com as medicações e a preocupação com o sigilo. Além disso, foi adaptado para a realidade brasileira.

A melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida após o tratamento da LF presente em dois dos setores avaliados por meio de um instrumento voltado para os pacientes portadores do HIV é um achado importante.

Na literatura há uma grande variação acerca dos resultados que abordam a qualidade de vida dos pacientes tratados com preenchedores cutâneos. Muitos estudos referem melhora da qualidade de vida em alguns, mas não em todas as dimensões avaliadas (61), como aconteceu no presente estudo.

Esse resultado se deve, possivelmente, porque o tratamento não é capaz de impactar alguns setores avaliados, como, por exemplo, a saúde financeira do paciente e sua família. Isso só seria possível no caso de repercussões do tratamento, por exemplo, no nível de desemprego, o que não aconteceu. Não houve aumento significativo da proporção de pacientes empregados após o tratamento da LF, ainda que a LF tenha sido apontada como fator dificultador para obtenção de emprego por cerca de 29% dos pacientes antes do tratamento.

A melhora significativa no setor da satisfação com a vida mostra uma melhoria no bem-estar dos pacientes tratados.

Em geral, os pacientes portadores do HIV experimentam uma considerável redução na sua qualidade de vida em relação à população geral. A lipoatrofia está associada a uma redução ainda mais significativa da qualidade de vida entre os pacientes portadores do HIV. As esferas atingidas são particularmente a autoestima, convívio social, a sexualidade e as atividades diárias (97).

A combinação de efeitos adversos na função física e mental e na autoestima do paciente portador do HIV podem ter um impacto ainda mais negativo na

qualidade de vida do indivíduo, na atitude perante o tratamento e na eficácia do mesmo (97).

Crane e colaboradores encontraram associação estatisticamente significativa tanto da lipoatrofia quanto da lipohipertrofia associada ao HIV/AIDS com a depressão entre os pacientes portadores de HIV. A lipoatrofia está mais associada com depressão grave que a lipohipertrofia. As depressões mais graves foram encontradas entre os pacientes portadores de lipoatrofia facial (98). Sabe-se que a depressão afeta negativamente a adesão ao tratamento, a função imune, a progressão da doença e a sobrevivência (98).

Apesar da presença de depressão não ter sido avaliada neste estudo, já existem resultados positivos descritos na literatura. Um estudo com pacientes tratados da LF do HIV/AIDS com implante de ácido polilático mostrou melhora da depressão após o tratamento (99).

A associação entre lipoatrofia facial e depressão sugere um mecanismo simples para identificar pacientes com risco aumentado para a depressão e sugere também que o tratamento da lipoatrofia facial pode ser uma importante parte do cuidado aos pacientes infectados pelo HIV (98). Os achados deste estudo, que mostraram que o tratamento da LF é capaz de melhorar, ao menos, 2 setores referentes à qualidade de vida do paciente, reforçam a indicação do implante na assistência deste grupo de pacientes.

O tratamento da lipoatrofia facial utilizando-se ácido hialurônico de partículas grandes aumentou a autoestima dos pacientes significativamente desde o início do tratamento mantendo-se mais elevada até os 36 meses de seguimento (92).

A melhora na preocupação com o sigilo detectado no estudo possivelmente se deve porque os pacientes não se sentiam mais tão expostos quanto a suas condições de portadores do HIV após o tratamento da LF. A face lipotrófica é muitas vezes reveladora da condição de portador do HIV/AIDS. O declínio na preocupação com o sigilo após o tratamento da LF favorece a manutenção das relações sociais ou a reintegração de pacientes que se isolaram socialmente.

O estado do paciente em relação à infecção pelo HIV foi avaliado aferindo-se a contagem de células CD4+ e a carga viral dos pacientes antes e 6 meses após o término do tratamento.

**Antes do tratamento, o valor médio de células CD4+ foi de 493,97 e 82% dos pacientes tinham carga viral indetectável.** Skeie e colaboradores mostraram

que os pacientes de seu estudo também tinham as infecções pelo HIV bem controladas, com CD4 médio de 520 células/microlitro, com variação de 320 células para mais ou para menos, e 70% tinham carga viral inferior a 50 cópias virais/ml (92).

**O presente estudo mostrou um aumento no percentual de pacientes com carga viral indetectável, ou seja, menor que 50 cópias virais por ml de sangue, após o tratamento. Este aumento, contudo, não foi significativo.**

**Já o aumento na contagem de células CD4+ depois do tratamento foi estatisticamente significativo. Este é um dado novo na literatura, não tendo sido encontrado nenhum trabalho que avaliou e constatou impacto do tratamento da LF na contagem das células CD4+ dos pacientes em pesquisa na base de dados Medline e Pubmed, nos últimos 20 anos.**

Considerando que os níveis plasmáticos de ácido ribonucléico (RNA) do HIV-1 e a contagem de linfócitos CD4+ são as variáveis mais importantes que determinam a taxa de progressão da AIDS (6), e a relação bem estabelecida entre o número de linfócitos circulantes CD4+ e a suscetibilidade à infecção (7), atenta-se para a importância desse achado.

Esse dado novo pode refletir a influência do estado psicológico de um paciente como um dos determinantes de sua condição imune.

A melhora da qualidade de vida detectada em dois dos setores avaliados e o bem-estar psíquico e emocional dos pacientes após o tratamento da LF podem estar associados à melhora imunológica dos pacientes do estudo, constatada pela contagem das células CD4+.

Alguns estudos têm mostrado que a qualidade de vida pode estar associada aos marcadores da severidade da doença. Nos resultados de Chandra e colaboradores, houve associação de certos domínios da qualidade de vida com os dois marcadores biológicos, carga viral e células CD4+, mas apenas no grupo com doença mais avançada, com os maiores valores de carga viral e os menores de CD4 (100). Os recentes estudos publicados abordando a relação entre contagem de CD4+ e carga viral e domínios da qualidade de vida têm mostrado resultados variáveis. Em geral, a associação está presente nos domínios referentes à função física, com poucos trabalhos mostrando associação com domínios de dimensões psicossociais (100).

Já são bem descritas na literatura a influência do cortisol, dentre outros hormônios, e outras condições mediadas pelo estado psicológico na imunologia do paciente. Questiona-se, contudo, se mesmo nos casos de pacientes HIV, nos quais existe uma depleção das células de defesa que são diretamente atacadas pelo próprio vírus, ainda assim o estado psíquico e emocional do paciente poderia de alguma maneira influenciar seu estado imunológico (101). Os achados do presente estudo levam a crer que sim.

A depressão tem sido envolvida no declínio mais acelerado das células CD4+, bem como para progressão para AIDS e mortalidade (102). Similarmente, o estresse tem sido também envolvido no declínio das células CD4+, progressão para AIDS e de surgimento de novos sintomas clínicos (102).

Ironson e colaboradores sugerem que a carga viral seria mais sensível às influências psicológicas que a contagem de células CD4+ (102). Contudo, no presente estudo, a variação significativa encontrada, que ora atribui-se ao impacto psicológico do tratamento, se refere exclusivamente à contagem de células CD4+.

Um marco histórico nos conhecimentos acerca da influência do estado psicológico na imunidade foi a publicação de Solomon, em 1964. Desde então, intensificaram-se os estudos e os conhecimentos sobre como o comportamento e as emoções podem modular o sistema imune. Achados laboratoriais já mostraram alterações imunes transitórias nas condições de estresse agudo. Uma possibilidade seria a secreção aguda de hormônios responsivos ao estresse, particularmente as catecolaminas, que podem alterar uma série de aspectos do sistema imune, como a distribuição de algumas subpopulações celulares na circulação sanguínea periférica (103).

Os fatores de estresse resistentes às mudanças de comportamento, sobretudo os considerados imprevisíveis ou incontroláveis, podem estar continuamente associados com a elevação dos hormônios responsivos ao estresse, mesmo após a exposição repetida. Esse quadro gera desregulação dos sistemas endócrino e imunológico, bem como mudanças no estado de saúde, na resposta a vacinas e na cicatrização de feridas (103). Alguns dos fatores de estresse crônico já identificados foram o isolamento e a exposição a ambientes hostis (103), situações estas por vezes presentes na vida de um paciente portador de HIV/AIDS, sobretudo no portador da LF.

Mudanças de humor também estão relacionadas a alterações no sistema imunológico. O humor negativo está associado com a redução das células *natural killer* (NK) em mulheres (103). Pacientes portadores de HIV com postura otimista a respeito de sua saúde mostraram declínio imune mais lento, estabelecimento mais tardio dos sintomas e maior sobrevivência (103).

Em pacientes portadores do HIV, a progressão mais rápida da doença tem sido associada com eventos estressantes e menor suporte social cumulativo (103). Estes pacientes podem experimentar respostas psicológicas aos fatores estressantes que podem contribuir para o déficit imunológico (104).

A ligação entre a função imune e os relacionamentos pessoais é um dos achados mais robustos da neuropsicoimunologia. A atividade das células NK e a resposta proliferativa dos leucócitos do sangue periférico aos estímulos mitogênicos estavam associados a grupos com situação de maior apoio social (103). Assim também, indivíduos com maior apoio social respondem melhor à vacina para o VHB. Indivíduos com menos laços sociais são mais susceptíveis às viroses respiratórias. A angústia e os relacionamentos pessoais precários aparecem relacionados com uma regulação negativa do sistema imune em uma série de estudos (103).

Uma das maiores repercussões da LF acontece nas relações sociais do paciente. No presente estudo, quando questionados quais os setores de suas vidas eram afetados pela LF, antes do tratamento, a relação com os amigos foi citada por 75% dos pacientes, as relações no trabalho por 54,55% dos pacientes, a relação sexual por 50%, a relação familiar por 45,45% e a busca por emprego por 29,55%, mostrando o grande impacto da LF na vida do paciente. A rejeição e o isolamento somam-se ao estresse da possível revelação da doença e do medo da morte e à depressão em muitos casos. A literatura mostra que o sentimento de rejeição tem sido associado à alteração na contagem de células leucocitárias periféricas e desregulação da função imunocelular (103).

As relações sociais foram muito beneficiadas com o tratamento da LF no presente estudo. Para 79,55% dos pacientes a relação com os amigos melhorou após o tratamento. Também melhoraram a relação familiar para 72,73% e a relação com o parceiro para 59,09% dos pacientes. A melhora das relações sociais dos pacientes do estudo pode ter contribuído para a melhora imunológica.

Estudos mostram que relações próximas, como as conjugais, que são cronicamente abrasivas ou estressantes podem provocar desregulação persistente

do sistema imune (103). Como já explicitado, 59,09 % dos pacientes melhoraram as relações com os parceiros, e 40,91% notaram melhora nas relações sexuais.

Foram citadas, ainda, a melhora da qualidade de sono por 22,73% dos pacientes e do apetite por 18,18%. O sono é um estímulo natural para a liberação de hormônio de crescimento, que melhora uma série de aspectos do sistema imune (103).

A literatura mostra que intervenções neuropsíquicas também causam impacto positivo no sistema imunológico, como gerenciamento do estresse por terapia cognitiva comportamental (103). Usualmente, o luto cursa com diminuição das células CD4+ e aumento dos marcadores de ativação de linfócitos (103). A terapia cognitiva diante da morte de um amigo próximo ou do parceiro pela doença pode cursar com um declínio mais lento das células CD4+ (103).

Em um estudo em que pacientes HIV-positivos foram submetidos a 10 semanas de terapia cognitiva para controle do estresse, mostraram sinais de reconstituição do sistema imune após seguimento de 6 a 12 meses (104). A redução do estresse pareceu relacionado à habilidade do sistema imune de reconstituir as células T, possivelmente afetando a resposta imunocelular aos antígenos e protegendo contra doenças oportunistas (104). O hábito de escrever sobre as emoções cursou com aumento de células CD4+, mas sem alterações na carga viral. Este e outros trabalhos concordam com o presente estudo no que tange a fatores psicológicos influenciando significativamente o curso da infecção pelo HIV (105).

Emoções negativas como a depressão ou ansiedade podem afetar as células do sistema imune e regular positiva ou negativamente a liberação de citocinas pró-inflamatórias (103).

O estresse altera a função imune e afeta as diferentes populações de células imunológicas de diferentes maneiras, melhorando as respostas dos monócitos ou deprimindo as dos linfócitos (106). A consequência mais frequentemente reportada do estresse, bem como da depressão, tem sido a supressão da resposta imune (106).

Desde a descrição da chamada “síndrome da adaptação geral”, os conceitos fundamentais sobre o estresse começaram a ser esclarecidos. Como a síndrome podia ser gerada por estímulos físicos ou psicológicos, foi natural supor que sistema endócrino e sistema nervoso central interagiam nas respostas ao estresse (107).

Sabe-se, hoje, que estímulos provenientes do sistema nervoso central podem modular uma resposta imune. O sistema endócrino é responsável por vários dos elos entre os dois sistemas (107).

O sistema endócrino atua como o portão de acesso para as influências psicológicas na saúde. O estresse e a depressão podem provocar a liberação de hormônios hipofisários e adrenais que tem múltiplas ações no sistema imune. O estresse social pode, assim, causar aumento de catecolaminas e cortisol (103). O estresse, via secreção de glicocorticóides, altera o balanço TH1/TH2, favorecendo a resposta imunológica do tipo TH2; com isso, ocorre diminuição da resposta imune celular e aumento da humoral (107). Soma-se a isso, que indivíduos angustiados geralmente adotam múltiplos comportamentos de risco para a saúde, como nutrição e sono inadequados, maior chance de abuso de álcool e outras drogas, menos atividade física. Tais comportamentos também causam consequências endócrinas e imunológicas (103).

A outra via para interface das emoções com o sistema imune é o sistema nervoso simpático (103). A estimulação simpática leva à liberação de adrenalina nos terminais nervosos simpáticos e à secreção de adrenalina pela adrenal. As fibras simpáticas têm íntima ligação com os órgãos linfóides, como o baço (107). Adrenalina e noradrenalina diminuem a resposta imunocelular; a adrenalina pelo aumento da interleucina 6 e a noradrenalina via receptores alfa e beta-adrenérgicos (108). Estudos experimentais mostraram que a lesão de núcleos do tronco encefálico ricos em neurônios noradrenérgicos levava a diminuição de células CD4+ circulantes (107).

Áreas específicas do cérebro que modulam as emoções, com amígdala e hipotálamo, são ricas em peptídeos que, quando secretados, podem afetar o comportamento, o metabolismo e a migração de células do sistema imune, bem como sua citotoxicidade e capacidade de produzir anticorpos (108).

As comunicações entre sistema imunológico e sistema nervoso central são bidirecionais, isto é, mediadores do sistema imune podem agir sobre o sistema nervoso central, induzindo ativação do eixo hipotálamo-hipofisário (107).

Abordagens que diminuam os sintomas depressivos, incluindo terapias farmacológicas ou comportamentais, propiciam uma oportunidade para impactar positivamente o sistema imune. Estas intervenções resultarão, possivelmente, em melhora do estado de saúde físico e mental e da qualidade de vida no grupo de

pacientes afetados pelo HIV/AIDS (109). O tratamento da LF se enquadra como importante arsenal para atingir esses objetivos.

Ainda outra possibilidade para justificar este achado seria que os pacientes, após tratados pela LF, teriam maior aderência ao uso dos ARV. Já foi observada a relação da adesão ao tratamento e fatores psicossociais (94). O tratamento da LF pode ter levado a um estado psicológico de menor resistência ao uso dos ARV, os quais estão envolvidos na gênese da LF. Vale lembrar, no entanto, que a carga viral não diminuiu significativamente, apenas o aumento de CD4 foi estatisticamente significativo. A aderência às medicações anti-retrovirais é o ponto central no controle efetivo da doença. A baixa adesão ao tratamento está associada com uma progressão mais rápida da doença medidas pela carga viral e células CD4+ (94).

Considerando este fato, um estudo que avaliou o impacto de fatores psicossociais nas contagens de CD4 e carga viral em pacientes portadores de HIV e em uso de ARV, avaliou cuidadosamente a adesão ao tratamento, por meio da aplicação de questionários direcionados, para excluir as mudanças na adesão influenciando os resultados. As variáveis psicossociais avaliadas, depressão, desesperança e negação da doença, mostraram impacto sobre a contagem de células CD4+ e a carga viral, mesmo sem mudanças na adesão ao tratamento. Essas variáveis predisseram um declínio mais rápido das células CD4+ e o aumento da carga viral (94).

Embora todos os pacientes do presente estudo tenham se declarado em uso regular dos ARV, não pode ser excluída a possibilidade de maior adesão à TARV após o tratamento da LF. Entretanto, dois outros estudos da literatura não mostraram diferença estatisticamente significativa na adesão ao tratamento antes e após a terapêutica da lipoatrofia facial (61).

O presente estudo não permite dizer se o aumento na contagem de células CD4+ após o tratamento da LF é sustentado, sendo necessário um seguimento mais longo dos pacientes com nova aferição da contagem de células CD4+.

**Dos 44 pacientes, 18 (40,9%) apresentavam comorbidades. As comorbidades mais relatadas foram dislipidemia e HAS, ambas em 7 pacientes (15,9%).**

A associação da dislipidemia com a lipoatrofia facial e outras manifestações da síndrome lipodistrófica é bem descrita na literatura. Outros estudos mostram uma associação da alteração dos níveis dos lípides séricos com a presença da

lipodistrofia corporal/facial em 60% dos casos (110). Esta estatística é superior à associação encontrada no presente estudo, que foi de 15,9%. É possível que um estudo que incluísse exclusivamente pacientes com outras manifestações da síndrome lipodistrófica, como o lipoacúmulo abdominal, encontraria um maior percentual de pacientes dislipidêmicos. Muito embora pacientes com lipoatrofia facial possam apresentar outros componentes da síndrome, como o aumento da gordura abdominal concomitante, alguns pacientes deste estudo apresentavam a LF como manifestação única da SLHIV.

Não há dados na literatura que avaliem a associação da dislipidemia com portadores de lipoatrofia facial, independente de outras lipodistrofias corpóreas, para comparação.

O uso dos seguintes medicamentos foi relatado pelos pacientes do estudo: medicações antilipidêmicos, antihipertensivos, antidepressivos, ansiolíticos, antibióticos, hipoglicemiantes orais, insulina, anticonvulsivantes, antivirais, além do uso dos anti-retrovirais que estava presente em 100% dos pacientes.

Nenhum dos medicamentos relatados pelos pacientes, à exceção clara dos anti-retrovirais, apresenta qualquer associação com distúrbio de distribuição na gordura corporal descrita na literatura. Ainda porque pacientes em uso de medicações com esse efeito, como corticosteróides, não poderiam entrar no estudo.

Com relação ao tratamento, **a maior parte dos pacientes, 70,45%, necessitou de pelo menos duas sessões do implante.** Isso reflete o fato que a maior parte dos pacientes do estudo, 84,9%, apresentava lipoatrofia facial de graus moderado, grave ou muito grave. Outro fator que contribui para a necessidade de mais de 1 sessão é o fato de estar sendo utilizado um preenchedor definitivo, o que exige ainda mais cautela para evitar sobrecorreção, sendo preferível a complementação do tratamento em sessões seguintes ao implante de grandes volumes em uma mesma sessão.

Durante o procedimento de implante, o trauma das puncturas e da injeção do material gera um edema na região que está sendo tratada e distorção da mesma, o que, por vezes, dificulta a avaliação da quantidade ainda necessária do produto para se obter a expansão desejada das áreas atroficas. Dessa forma, é prudente interromper o procedimento e dar continuidade em uma segunda sessão do tratamento, para evitar o risco de sobrecorreção.

Outra consideração importante é sempre atentar sobre a quantidade de produto implantado em cada região da face. O tratamento da região contralateral deve ser feito com a mesma quantidade do produto, a não ser nos casos de assimetria detectada antes do início da aplicação do PMMA. Muitas vezes o edema provocado durante o procedimento é desigual nas regiões da face, conforme o trauma e o número de vasos lesados. A tentativa de corrigir assimetrias porventura notadas após a instalação do edema não é recomendada, pois o profissional não tem parâmetros fidedignos de avaliação. É preferível avaliar o paciente no retorno e aí, sim, constatando-se assimetrias, corrigi-las naquela sessão.

Poucos estudos na literatura abordam o número de sessões realizadas para tratamento cirúrgico da lipoatrofia facial.

Por outro lado, os trabalhos que abordam esse assunto mostram grande variação no número de injeções ou tratamentos dados aos pacientes (61).

Costa e colaboradores relatam realização de 1 sessão de implante com PMMA em 24% dos pacientes tratados, 2 sessões em 54%, 3 sessões em 20% e 4 sessões em 3% dos pacientes. Contudo, o estudo aborda o tratamento da lipoatrofia facial do HIV/AIDS (30% dos pacientes), bem como sinais de envelhecimento (60%), cicatrizes de acne (9%) e sequela de lúpus profundo (2%). Comparativamente, o presente estudo verificou maior proporção de pacientes submetidos a 3 ou mais sessões (45,44%) em relação ao trabalho de Costa, que documentou 27% dos pacientes submetidos a 3 ou mais sessões (68). Isso se deve, possivelmente, à atrofia mais discreta dos casos referentes ao tratamento de sinais de envelhecimento e cicatrizes de acne que foram incluídos no estudo e que, em geral, exigem um menor número de sessões para correção das áreas atróficas do que o tratamento da lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS.

Skeie e colaboradores relatam que, em seu estudo, o ácido hialurônico foi administrado em 1 a 2 sessões para tratamento da lipoatrofia facial do HIV, com bons resultados cosméticos. Contudo, 65% dos seus pacientes necessitaram de novo tratamento após 12 meses e igualmente 65 % dos pacientes foram submetidos a novo tratamento após 24 meses (92).

Dados da literatura referem uma média de 4,6 sessões com variação de 2 a 9 no tratamento da lipoatrofia facial do HIV com ácido polilático, média maior que a alcançada no presente estudo que foi de 2,4 sessões por paciente (94).

Sabidamente, quando usado para tratamento da lipoatrofia facial, o ácido polilático requer vários tratamentos espaçados por 2 semanas de intervalo (24).

A comparação entre os estudos fica prejudicada pela variância do produto utilizado e também pela variação da amostra estudada, uma vez que a quantidade de sessões requerida depende do grau de lipoatrofia dos pacientes (24).

**O tempo de tratamento dos pacientes do estudo, calculado a partir da data da primeira consulta até a data da alta variou de 1 mês a 14 meses (4,5 a 63 semanas), com média de 4,13 meses, ou seja, 18,585 semanas.** O tempo de tratamento dessa morbidade com implante de ácido polilático variou de 4 a 52 semanas, com média de 23,9 semanas (94).

Não há relatos na literatura sobre o volume máximo de produto preenchedor que possa ser implantado em uma sessão ou o volume total máximo que deva ser utilizado em um paciente. **O volume médio de polimetilmetacrilato utilizado por sessão no presente estudo foi de 6,7 ml, com volume mínimo aplicado de 1 ml e volume máximo aplicado de 15 ml por sessão.**

**O volume total médio de polimetilmetacrilato implantado por paciente foi de 16,71 ml sendo a quantidade mínima introduzida de 4 ml e a quantidade máxima de 40 ml por paciente.**

Não é adequado comparar volumes utilizados de preenchedores diferentes. Todavia, há pouquíssimos trabalhos na literatura que abordam o tema, sendo ainda mais escassa a abordagem específica para o implante do polimetilmetacrilato na indicação exclusiva de tratamento da lipoatrofia facial do HIV/AIDS. Vale ressaltar, ainda, que o volume do produto necessário está diretamente relacionado ao grau de lipoatrofia dos pacientes tratados.

Assim como o número de sessões de tratamento, o volume dos preenchedores cutâneos utilizados varia muito entre os estudos (61). Um dos fatores que contribui para isso, é que o nível de correção desejado não é uniforme entre os mesmos. Alguns objetivam a correção completa da lipoatrofia, enquanto outros visam apenas reduzir as áreas atróficas para reduzir o estigma (61).

No presente estudo, procurou-se a correção completa das áreas de lipoatrofia, sendo o momento da alta consensual entre o paciente e a pesquisadora.

No estudo de Costa e colaboradores, 266 pacientes foram tratados com implante de PMMA para as indicações de lipoatrofia facial do HIV/AIDS, sinais de envelhecimento, cicatrizes de acne e sequela de lúpus profundo (68). O volume de

PMMA implantado por sessão variou de 1 a 8 ml, quantidades menores que as utilizadas no presente estudo, que tratou exclusivamente de pacientes com lipoatrofia facial do HIV/AIDS.

Em trabalho abordando o tratamento da lipoatrofia facial em adolescentes infectados pelo HIV com implante de gordura autóloga (111), o volume médio de gordura implantada por paciente variou de 14 a 20 ml, com média de 14,33 ml, volume médio inferior mas próximo ao encontrado neste estudo.

Com relação ao produto poliacrilamida, a literatura relata variação do volume injetado de 5 a 13 ml, variação também inferior ao do presente estudo que foi de 4 a 40 ml.

Já com relação ao tratamento com ácido hialurônico, cada paciente requereu aproximadamente 6 ml do produto na sua apresentação mais densa, de nome comercial Restylane SubQ (92); média bastante inferior ao do presente estudo. Em outro estudo que também avalia o tratamento da lipoatrofia facial com ácido hialurônico de partículas grandes, o volume máximo implantado em cada bochecha foi de 3 ml. Segundo o autor, existe uma recomendação de não introdução de mais de 2 ml por tratamento sob o risco de endureção da pele, embora o autor não tenha encontrado relação entre enrijecimento da pele e quantidade do produto injetado (92). Na experiência da pesquisadora, 3 ml de qualquer produto por hemiface não seriam o suficiente para obter um efeito preenchedor satisfatório em muitos casos tratados neste estudo.

Carruthers e colaboradores utilizaram 16,1 ml de hidroxapatita de cálcio por paciente ao final de 1 ano de tratamento, com variação de 7,8 ml a 34,1 ml por paciente. Esse foi o único artigo encontrado na literatura com volumes de preenchimento próximos aos utilizados no presente estudo, embora ainda um pouco inferior. O autor relata que utilizou maior quantidade de preenchedor que outros estudos na literatura que empregaram o mesmo produto. Em contrapartida, alcançou maior índice de satisfação com os resultados por parte dos pacientes. O autor postula que exista uma possível relação entre maiores volumes injetados e melhores resultados (93).

Na literatura, o uso do ácido polilático é geralmente quantificado por frascos, isso porque ele pode ser reconstituído em 3 ou 5 ml, dependendo do protocolo adotado. Hanke e colaboradores referem uso médio de 8,44, com uma variação de 2 a 9 frascos por paciente (94).

Kavouni e colaboradores relatam uma mudança no protocolo de tratamento dos pacientes com lipoatrofia facial do HIV/AIDS com implante de ácido polilático, com aumento do número de sessões de acordo com a gravidade do quadro do paciente, e utilizando 2 frascos, e não apenas 1 por sessão, reconstituídos em 5 ml cada frasco, e não em 3 ml como anteriormente. Um frasco, ou seja, 5 ml, foi utilizado em cada lado da face. O intuito era aumentar a satisfação dos pacientes com os resultados do tratamento e diminuir a frequência de efeitos adversos. Os pacientes com lipoatrofia leve foram submetidos a 3 sessões do tratamento, com moderada 4 sessões e com lipoatrofia grave 5 sessões. A satisfação dos pacientes aumentou e alcançou 90% e o índice de formação de nódulos pós-tratamento foi de 2,9% (47). A literatura associa uma maior incidência de pápulas após o procedimento quando volumes superiores a 20 ml de ácido polilático são utilizados em pacientes para tratamento da lipoatrofia facial do HIV/AIDS (61), e alguns autores recomendam o uso máximo de 2 ml de ácido hialurônico por tratamento sob risco de enrijecimento da pele (92).

As possibilidades levantadas para justificar o maior volume de preenchedor empregado no presente estudo, em relação a outros trabalhos da literatura, seria, primeiramente, a amostra estudada ser composta de pacientes portadores de lipoatrofia de graus avançados, com apenas 15,9% da amostra apresentando grau leve da morbidade. Outro possível fator seria a realização de um maior número de sessões, o que conferiu maior segurança à pesquisadora na introdução de volumes cumulativos totais maiores. Deve-se considerar, ainda, que o produto empregado é de implantação em nível mais profundo, em subcutâneo. Preenchedores que podem ser aplicados na derme podem obter o mesmo grau de correção com um volume menor. Contudo, na opinião da pesquisadora, apenas este último aspecto não seria suficiente para justificar tamanha diferença nos volumes dos preenchedores aplicados. Todavia, o trabalho que mais se aproximou dos volumes usados neste estudo empregou um material tido como semipermanente, a hidroxiapatita de cálcio (24), que também é implantada em nível de subcutâneo.

O implante de volumes maiores como os descritos neste estudo, que variou de 4 a 40 ml por paciente, mostrou-se bastante seguro. No entanto, é sempre aconselhável evitar a introdução de grandes volumes em uma única sessão, para minimizar os riscos de fenômenos isquêmicos por compressão local causada pelo próprio produto introduzido e para evitar sobrecorreção.

A maior parte dos pacientes oferece certa resistência para a alta, desejando implante de volumes maiores do PMMA. Como o nível de preenchimento ótimo das áreas atróficas deve ser consensual entre médico e paciente, deve ser esclarecido pelo profissional que, mesmo tratando-se de um produto inerte, deve-se optar pela menor quantidade possível para a correção da atrofia. Outro fator que deve ser esclarecido aos pacientes é que o tratamento lhes é assegurado por portaria ministerial, pois muitos ficam ansiosos por volumes maiores temendo que o tratamento não esteja mais disponível no futuro.

Outra situação na qual os pacientes solicitam implante de quantidades maiores do produto refere-se a pacientes com formato triangular da face. Mesmo após o preenchimento das áreas atróficas, o paciente pode perceber o afinamento da metade inferior da face como ainda um sinal da lipoatrofia e ansiar por um volume maior do implante. No entanto, cabe ao médico esclarecer ao paciente que a anatomia da face não será modificada com o tratamento (Figura 35). Esta também é uma constatação nova, não havendo descrição na literatura das especificidades do tratamento da LF em pacientes com face de formato triangular.

Figura 35 Paciente de rosto triangular, antes e após implante de PMMA

Outra situação especial refere-se a pacientes portadores de flacidez facial importante. Esses pacientes podem demandar um volume maior do preenchedor; por outro lado, o profissional deve estar atento para identificar o benefício máximo que pode ser alcançado com o implante. A partir de certo ponto, volumes maiores não trarão grandes benefícios para o preenchimento dos sulcos remanescentes e áreas hipocorrigidas. Geralmente estes pacientes solicitam sessões adicionais do

tratamento, mas devem ser esclarecidos que somente uma intervenção cirúrgica para correção da ptose facial lhes traria o resultado desejado (Figura 36).

Figura 36 Paciente com LF grau II ou moderada (ILA=8,4) e flacidez facial, antes e após o implante de 22,9 ml de PMMA em 4 sessões

Deve ser esclarecido, também, aos pacientes, que algumas linhas de expressão da mímica facial não serão corrigidas. O PMMA não pode ser implantado em nível de derme. O implante mais superficial de outros preenchedores, como ácido hialurônico poderia trazer algum benefício (Figura 37).

Figura 37 Paciente do estudo em posição oblíqua: as linhas de expressão permanecem mesmo após o implante com PMMA

Outra situação na qual o paciente deve ser bem orientado é a presença de assimetrias prévias ao tratamento. Estas devem sempre ser apontadas ao paciente através da avaliação de sua imagem em espelho ou em registro fotográfico antes do

início do tratamento. Muitos pacientes só notam que são assimétricos após a intervenção, pois só então avaliaram de forma mais meticulosa a sua imagem. Os devidos esclarecimentos antes do tratamento evitam que o paciente associe a assimetria pré-existente como consequência indesejada da intervenção realizada. Em algumas situações, o procedimento de implante cutâneo permite corrigir ou suavizar assimetrias prévias ao tratamento (Figuras 38 e 39).

Figura 38 Paciente com assimetria facial antes do tratamento com implante de PMMA por falha dentária: comissura labial direita mais rebaixada em relação à comissura labial esquerda

Figura 39 A mesma paciente após implante do PMMA: melhora da lipoatrofia facial bem como do aspecto assimétrico da face

Uma última situação especial refere-se a pacientes portadores de LF e cicatrizes de acne (Figura 40). Os pacientes com cicatrizes de acne distensíveis podem se beneficiar com a subcisão e preenchimento lesões cicatriciais no momento do implante para correção das áreas lipoatróficas.

Figura 40 Paciente com LF e cicatrizes de acne, antes e após implante de PMMA

**Dentre as dificuldades relacionadas ao tratamento descritas pelos pacientes, a dor foi a mais prevalente, citada por 43% dos pacientes (N=19).**

Apesar disso, a percepção do grau de desconforto durante o procedimento foi bastante variada. Em uma graduação de 0 a 10, onde 0 significava ausência de dor e 10 significava dor extrema, **o grau de desconforto médio relacionado ao tratamento relatado pelos pacientes variou de um mínimo de 0 a um máximo de 10, com média de 5,09.**

Bagal e colaboradores também avaliaram o grau de desconforto dos pacientes submetidos à implante cutâneo. O produto utilizado foi o de nome comercial Artecoll, contendo polimetilmetacrilato e colágeno bovino, para aumento de partes moles para fins estéticos. Utilizou escala visual de dor de 1 a 10, sendo que 1 indicava a mínima dor e 10 a mais forte dor. A avaliação foi feita considerando o tipo de anestésico utilizado. A média encontrada para os pacientes que receberam anestesia tópica com creme anestésico foi de 4,06, menor que a média de desconforto constatada no presente estudo, que foi de 5,09. Vale ressaltar que a escala utilizada no presente estudo foi de 0 a 10 e que a maior parte (95,45 %) dos pacientes recebeu anestesia tópica, salvo 2 (4,54%) que foram submetidos a bloqueio regional de nervo. Ainda no trabalho de Bagal e colaboradores, a taxa média de desconforto encontrado entre os pacientes que receberam bloqueio local

foi de 3,09. A menor taxa foi a encontrada entre os pacientes que receberam anestesia tópica com creme anestésico e bloqueio local, que foi de 2,67. Chama atenção o fato de que a média de dor entre pacientes que não receberam qualquer anestesia foi menor que a encontrada entre os que receberam anestesia tópica com creme anestésico exclusiva, sendo de 3,20 e 4,67, respectivamente (112).

A sensibilidade à dor é uma questão sabidamente muito individual. Note-se a amplitude da variação de relato de desconforto entre os pacientes deste estudo, que foi do 0 a 10, valores mínimo e máximo na escala apresentada. Da mesma maneira deve ser individualizada a abordagem anestésica dos pacientes. A maior parte dos pacientes tratados neste estudo tolerou bem o procedimento com anestesia tópica com creme de lidocaína a 4%, considerando que 61,36% (N=27) relataram um grau de dor igual ou inferior a 5, na escala de 0 a 10. Em 2 (4,54%) pacientes foi realizado o bloqueio anestésico dos nervos infraorbitário e mentoniano. A técnica empregada foi o bloqueio intraoral com xilocaína a 1% sem vasoconstritor, utilizando-se carpule e agulha para carpule, introduzida entre os pré-molares superiormente e pré-molares inferiormente, à direita e à esquerda. O acesso intraoral é vantajoso em relação ao extra-oral porque não proporciona pontos de sangramentos na área a ser tratada, não altera a morfologia da área tratada pelo edema induzido pelo trauma da inserção da agulha ou pela injeção mais superficial do anestésico. Geralmente é também melhor tolerada pelos pacientes, talvez por contato pregresso com esse procedimento em tratamentos odontológicos.

Em um estudo no qual 20 pacientes portadores de LF associada ao HIV/AIDS foram tratados com implante de ácido hialurônico, a técnica inicialmente utilizada de anestesia local subcutânea foi alterada para anestesia por bloqueio do nervo infraorbital via mucosa bucal, a partir da segunda sequência de tratamento, para fins de diminuição do edema e, assim, melhor visualização da área a ser tratada (92).

Há relatos na literatura de anestesia com infiltração na derme e tecido subcutâneo de lidocaína com epinefrina, em volume de 4 a 8 ml injetados em 4 a 8 áreas de cada hemiface (94). A pesquisadora não optou por esta técnica tendo em vista o maior desconforto gerado pelo maior número de puncturas e a desfiguração da área a ser tratada.

Os pacientes candidatos ao bloqueio anestésico devem ser identificados em uma anamnese detalhada no primeiro atendimento. Aqueles pacientes que exibirem um baixo limiar para a dor na primeira sessão, podem também ter a anestesia

convertida para bloqueio de nervo na mesma sessão ou adotada na sessão seguinte.

Apesar do desconforto durante a aplicação do produto, a dor após o procedimento foi uma queixa incomum, e, se presente, com resolução em até 48h. Apenas 1 paciente queixou dor na área tratada por cerca de uma semana, seguida de melhora completa.

Outra rotina adotada no presente estudo foi a realização de massagem local pela pesquisadora para acomodação do produto, imediatamente após a aplicação do PMMA. Os pacientes foram também orientados a realizar massagem na área tratada três vezes ao dia, durante três dias. Alguns protocolos não recomendam a massagem no pós-operatório. Em alguns casos, é orientada a não manipulação do local (17). Caso a massagem seja recomendada, é fundamental que o paciente seja bem orientado, sobretudo acerca das rotinas de higienização das mãos antes da massagem.

Em seu novo protocolo para tratamento da lipoatrofia facial com implante de ácido polilático, Kavouni e colaboradores orientaram os pacientes tratados a realizarem massagem nas áreas tratadas duas vezes ao dia por várias semanas (47).

Narins também aponta que a massagem pós-operatória pode reduzir a incidência de pápulas e nódulos no implante de ácido polilático (52). A massagem causaria dispersão do material e sua distribuição regular (94).

No presente estudo, foram consideradas complicações apenas as situações adversas não relacionadas ao trauma local direto pelo procedimento de injeção do produto e, portanto, não esperadas.

Efeitos adversos relacionados à injeção podem ocorrer com o uso de qualquer preenchedor e incluem hematomas, edema, dor, inflamação e prurido em volta do sítio da injeção (52). Os efeitos adversos relacionados à injeção são relativamente frequentes, em mais de 90% dos tratamentos dos produtos para aumento de partes moles, mas geralmente são de curta duração e resolvem espontaneamente (52).

Dos efeitos adversos esperados com o tratamento, a maior parte foi de leve intensidade, decorrentes do trauma local pelas puncturas e injeção do material, e de resolução rápida e espontânea.

Dos 44 pacientes, 16 (36%) relataram edema moderado e transitório com involução espontânea, estando os pacientes aptos ao retorno ao trabalho, em geral, 24h após o procedimento. Apenas 2 pacientes apresentaram edema local mais prolongado, superior a 5 dias, também com resolução espontânea.

Todo procedimento que consiste em uma injeção na pele causa uma resposta inflamatória tissular, na qual a intensidade da resposta inflamatória é usualmente proporcional ao grau de injúria tecidual. Este processo ocorre clinicamente como edema e/ou eritema temporários, que geralmente se resolve em um dia e pode ser classificado como evento relacionado à injeção. Se a resposta inflamatória persistir, a reação tem que ser classificada como uma reação adversa, embora não haja um limite definido e claro entre reações esperadas no sítio de injeção e efeitos adversos (60).

Alguns serviços adotam a administração de corticóide intramuscular em dose única logo após o implante para redução do edema. Esta medida não foi adotada neste estudo e mostrou que pode ser rotineiramente dispensada, mesmo quando volumes maiores são implantados. É importante esclarecer aos pacientes que o edema local após o procedimento é esperado e que não representa o aspecto definitivo após o tratamento.

Apenas 1 paciente (2,27%) apresentou equimose, que ocorreu após a primeira sessão do tratamento. A equimose apresentou-se nas áreas tratadas das hemifaces direita e esquerda, com evolução de cerca de 7 dias e resolução espontânea. Foi verificado que a paciente, usuária regular de ácido acetilsalicílico na dose de 100 mg dia não seguiu a recomendação da suspensão do antiagregante plaquetário 3 dias antes do procedimento. Nas demais sessões, nas quais a recomendação foi seguida, não houve formação de equimoses. Não houve formação de hematomas em nenhum paciente.

Na experiência de Narins, hematoma após a correta aplicação de ácido polilático para tratamento da LF é de ocorrência mínima, assim como a ocorrência de prurido e nodulações (52). É, contudo, necessário informar a todos os pacientes que terão edema por 1 a 3 dias após o procedimento (secundário à água estéril injetada ou ao próprio procedimento de injeção) e que ele irá se resolver (52).

Na avaliação de pacientes que receberam implante de ácido hialurônico de grandes partículas para tratamento da lipoatrofia facial, entre os efeitos adversos mais frequentes estiveram edema e vermelhidão na semana seguinte ao tratamento.

Das 68 sessões de implante realizadas, 47,05% evoluíram com edema, 51,47% com sensibilidade local, 13,23% com dor, 13,23% com vermelhidão, 2,94% apresentaram febre e 20,58% com endurecimento da pele (92).

A rotina de aplicação de bolsas de gelo na área tratada, logo após o procedimento e nos dias seguintes, que foi adotada neste estudo, pode ter contribuído para essa estatística de baixa incidência de equimoses, já que a literatura relata diminuição do edema e da formação de hematomas com essa conduta (94).

No presente estudo, o implante facial com o uso de agulha mostrou-se bastante seguro na utilização de técnica adequada, ficando o uso da cânula recomendado para áreas faciais mais críticas como região temporal e pré-auricular, pelo maior risco de lesão de vasos mais calibrosos. Nácul descreve o uso da cânula de ponta romba como uma maneira segura de trabalhar na anatomia profunda da face, evitando a lesão de vasos e nervos (113). A suspensão dos anticoagulantes antes do procedimento, como sabido, deve ser orientada e reforçada.

Um único paciente (2,27%) apresentou preenchimento palpável na região malar, mas não visível (Figuras 41 e 42). Este foi um achado da pesquisadora à palpação da área tratada em consulta de retorno. O preenchimento palpável não trazia qualquer incômodo ao paciente, que sequer o havia notado. O resultado alcançado após o tratamento era simétrico com boa expansão das áreas atroficas e o paciente se dizia muito satisfeito com o tratamento. Apesar de o preenchimento palpável ter ocorrido em apenas 1 paciente do estudo, todos os pacientes que apresentam atrofia mais avançada do tecido subcutâneo devem ser orientados sobre a possibilidade de preenchimento palpável, ainda que administrado no plano e com a técnica corretos. Um acompanhamento à longo prazo deste paciente dirá se esta situação é permanente ou transitória. O preenchimento permanecia palpável 60 dias após o procedimento .

Os relatos de efeitos colaterais com o uso de Artecoll (PMMA associado a colágeno bovino), presente em cerca de 3 % dos pacientes, referem-se em sua maioria a implante palpável ou visível (114). Não houve casos de preenchimento visível no presente estudo.

Figura 41 Paciente antes do tratamento com implante de PMMA

Figura 42 Paciente após o tratamento com implante de 13,7 ml de PMMA em 2 sessões de tratamento: presença de preenchimento palpável mas não visível em regiões malares D e E

**Dos 44 pacientes do estudo, apenas 2 apresentaram complicações**, isto é, situações não esperadas. Ambos referem-se a infecções cutâneas virais após o procedimento do implante.

Um paciente, o caso mais grave, apresentou quadro de herpes zoster em hemiface D, em área tratada da lipoatrofia (Figuras 43 e 44). Este paciente iniciou quadro de dor, queimor e surgimento de diminutas vesículas de disposição

zosteriforme em hemiface direita cerca de 48 horas após o procedimento. Procurou o serviço após 48 horas do início dos sintomas, sendo constatada, ao exame físico, a presença de edema, calor, eritema, poucas vesículas rotas e diversas diminutas crostículas hemáticas aderidas em região malar e zigomática direita, área coincidente à área tratada, e com disposição zosteriforme, sendo o quadro compatível com herpes zoster. O paciente recusou a realização de biópsia para confirmação histopatológica. Com base nos dados clínicos, foi iniciado o fanciclovir na dose para imunossuprimidos, de 500 miligramas (mg) três vezes ao dia por 14 dias. Esse foi o antiviral escolhido pela maior facilidade de acesso. Além disso, foi prescrito prednisona 40 mg/dia por 7 dias e cefalexina 500 mg de 6 em 6 horas por 10 dias. O paciente evoluiu bem, com melhora progressiva do quadro e desaparecimento completo das lesões, inclusive do eritema, em 15 dias.

Já existem relatos na literatura de herpes zoster após o tratamento da LF com implante cutâneo. Em um estudo com 50 pacientes tratados da LF com ácido polilático, 1 paciente (2%) também desenvolveu herpes zoster oftálmico (61).

Figura 43 Paciente apresentando edema, eritema e crostículas hemáticas com disposição zosteriforme em hemiface direita

Figura 44 O mesmo paciente com discreto eritema residual e resolução completa das demais lesões

O outro caso de infecção viral após o procedimento refere-se a um paciente que apresentou dois episódios de herpes simples labial, isto é, em área diferente da área tratada, que ocorreram em sessões seguintes do tratamento. O paciente relatou recorrência de vesículas em lábio superior, agrupadas e dolorosas, na semana seguinte ao procedimento nas duas sessões consecutivas de implante com PMMA, com resolução espontânea.

Alguns fatores já foram identificados como desencadeadores da recorrência do herpes simples labial, como a exposição ao sol, estresse emocional ou cirúrgico. O estresse cirúrgico do tratamento da LF pode estar envolvido.

Não houve nenhuma complicação no que tange à infecção bacteriana. Dessa forma, a profilaxia com antibacterianos, que não foi adotada neste estudo, é realmente desnecessária. Vale ressaltar, contudo, que todos os pacientes do estudo gozavam de bom estado de saúde atestada pelos infectologistas assistentes e com uma contagem de células CD4+ superior a 200/mm<sup>3</sup>.

São muito raros os relatos de infecção bacteriana após implante facial de PMMA na literatura, diferentemente do que ocorre com os implantes de poliacrilamida. Em revisão bibliográfica, Sturm e colaboradores relatam que infecção foi descrita em dois artigos, ambos após implante de poliacrilamidas. No primeiro

estudo, 8% dos pacientes desenvolveram infecção cutânea superficial e no segundo 1% desenvolveu abscesso local (61). Jones e colaboradores descrevem 5 casos de abscessos agudos que se desenvolveram meses a anos após implante de poliacrilamidas. Em dois casos, o abscesso se tornou recorrente ou crônico. Foram isolados Streptococcus nos cinco casos e em 1 caso também S. aureus metilicina resistentes. Os streptococcus orais podem ser capazes de invadir diretamente o implante e parece que a porção interna desta endoprótese não oferece as condições necessárias para que as defesas do hospedeiro debелеm a infecção (81).

Salles e colaboradores, contudo, relatam um caso de infecção bacteriana secundária 1 anos após o implante de PMMA. Acredita-se que o caso teve início com uma infecção cutânea (acne) que se propagou profundamente para o tecido menos vascularizado com PMMA, onde houve proliferação bacteriana (115). Salles relata que a infecção como complicação tardia do implante de PMMA é rara, mas possível (115).

É importante salientar que, caso ocorra sinais de infecção na área tratada, deve ser realizada biópsia para estudo histopatológico e cultura para fungos e bactérias, inclusive para micobactérias atípicas.

Outra conduta recomendada é o registro em prontuário do paciente do lote do material utilizado. Se necessário, este pode ser encaminhado para análise.

Pelos achados deste estudo a profilaxia com antibacterianos se mostrou desnecessária, mas o uso de antimicrobianos permanece controverso na cirurgia dermatológica, sendo a profilaxia indicada sem muito critério por muitos profissionais (116).

Alguns artigos relatam o uso de antibioticoprofiláticos como a amoxicilina e clavulanato na dose de 875 mg, duas vezes ao dia por três dias, no implante de poliacrilamidas no tratamento da lipoatrofia facial do HIV (90).

Ainda que a profilaxia com antibacterianos possa ser dispensada, os achados deste estudo apontam que a profilaxia com antiviral pode trazer benefícios, considerando que dois pacientes apresentaram infecções virais após o procedimento. Neste caso, o antiviral de escolha é o valaciclovir, na dose de 500 mg, duas vezes ao dia, por até 10 dias (116). Certamente a utilização de todas as técnicas de assepsia e uma boa orientação ao paciente são fundamentais para se evitar complicações infecciosas.

Para alguns autores, as complicações mais frequentes do uso do PMMA são decorrentes de reabsorção do polímero por fagocitose das microesferas e reações adversas locais com formação de granulomas (117). Se não as mais frequentes, as complicações mais temidas por profissionais que atuam com implantes cutâneos são a formação de granulomas e a migração do produto.

No presente estudo, não houve casos de formação de granulomas ou migração do PMMA.

O primeiro produto contendo PMMA introduzido na Europa em 1991, Arteplast, mostrou percentual de ocorrência de granulomas a corpo estranho em 2,5% dos pacientes. Em 1995 foi substituído pelo Artecoll, com esferas regulares de PMMA, com taxa de reação granulomatosa de cerca de 0,01% (115). Alcalay e colaboradores relatam o caso de uma paciente que evoluiu com granulomas em face após implante de Artecoll, produto composto de PMMA e colágeno bovino, 14 meses após o tratamento. Segundo os autores, os relatos de granulomas após o uso do Artecoll bem como de outras complicações como alergia, infecção e desfiguração da face ocorreram antes de 1994, até quando impurezas estavam aderidas às partículas de PMMA. A partir de então as microesferas foram substituídas por outras de superfície completamente regular. Ainda assim, houve apenas 12 relatos publicados de formação de granuloma mesmo com mais de 100.000 procedimentos realizados (114).

As mesmas reações que levam a um resultado permanente de um produto implantado podem causar formação granulomatosa, como pode ser visto nos achados histológicos de granuloma por Artecoll: infiltrado difuso ou nodular envolvendo a derme reticular profunda, gordura subcutânea e eventualmente músculos esqueléticos, com a presença de esferas nitidamente circunscritas, translúcidas e não birrefringentes do PMMA implantado (115).

Após a implantação do produto, a inflamação aguda é substituída por uma inflamação crônica de grau leve, com macrófagos se diferenciando em células epitelióides e então se fundindo em células gigantes. Simultaneamente, o gel carreador é substituído por fibrina e assim, com gradual maturação do neocolágeno, encapsulando cada partícula do implante, garantindo, dessa forma, um efeito cosmético estável e duradouro (115).

A histologia revela atividade fibroblástica nova com faixas espessas de fibras colágenas como em cicatrizes hipertróficas com raros granulomas de corpo

estranho: numerosas células gigantes multinucleadas contendo vacúolos claros opticamente e também material cristalóide (114).

Para McClelland e colaboradores, as microesferas de Artecoll são fagocitadas por macrófagos e susceptíveis à degradação pela tripsina. Pode também estar relacionado à eliminação transepidermal e imunogenicidade dos grânulos de PMMA, embora outros autores discordem dessas conclusões (74).

A maneira de evitar estas reações com uso de Artecoll, ou produtos semelhantes, seria o implante na junção entre a derme e a gordura subcutânea. O implante muito superficial criaria branqueamento da região. A injeção na musculatura da mímica facial também deve ser evitada (60).

No implante de uma substância estranha na derme, uma reação a corpo estranho pode sempre ser esperada a nível histológico, que pode ser clinicamente inaparente (60).

Embora as microesferas de PMMA sejam inertes, elas são ainda capazes de estimular uma resposta granulomatosa com células gigantes multinucleadas mais ou menos pronunciada (115). Cita-se até a propensão de extrusão através da pele (115). As reações a corpo estranho que ocorrem de forma esperada dentro da normalidade possam se tornar mais visíveis no seguimento a longo prazo (115).

As enzimas tissulares não são capazes de degradar as partículas de PMMA devido ao grupo metil na posição alfa que estabiliza a molécula. Essas partículas seriam integradas às fibras colágenas. No caso de paciente que apresentaram reações inflamatórias crônicas é possível que produzam anticorpos contra as proteínas de ligação ao PMMA. A razão do estabelecimento súbito das reações inflamatórias seria a memória dos macrófagos, que são repentinamente estimulados por eventos desencadeantes como uma infecção sistêmica ou trauma cirúrgico (115).

Pontos importantes na formação do granuloma são a técnica de injeção inadequada que pode levar à formação de irregularidades e nódulos (60).

A deposição do material no nível e sítio anatomicamente corretos e o uso de volume adequado do produto minimiza os riscos de reações adversas (60).

De acordo com o fabricante do Metacrill, produto usado no presente estudo, a incidência percentual de formação de nódulos seria de 0,08% (115).

No presente estudo, não houve casos de formação de granuloma. Contudo, o acompanhamento em longo prazo dos pacientes trará dados mais definitivos,

considerando que a maior parte dos nódulos aparece 6 a 24 meses após o implante (114).

De acordo com a literatura, granulomas clinicamente importantes podem ser tratados com corticóides locais ou sistêmicos, sendo a prednisona o agente mais usado em doses superiores a 60 mg/dia (60). A minociclina também é tida como antiinflamatória e imunomoduladora e há relatos positivos com seu uso (60). Outra alternativa terapêutica seria a infiltração intralesional de 5-fluoracil para suprimir o crescimento celular. A intervenção cirúrgica é recomendada para lesões nodulares bem-circunscritas (60). A literatura relata que os granulomas por PMMA geralmente respondem a repetidas infiltrações intralesionais de triancinolona e betametasona (114). O alopurinol parece modular a inflamação e pode ser útil (87).

Para Salles e colaboradores, pequenos e não visíveis nódulos são comumente encontrados após o implante com PMMA, mas quase nunca são vistos como um problema pelo paciente (115). A frequência destes pequenos nódulos não está descrita (115).

A possibilidade de formação de granulomas não é uma complicação possível exclusiva ao uso do PMMA. A incidência de formações granulomatosas clinicamente aparentes é relatada entre 0,01 e 0,1% após implantes cutâneos com produtos diversos (60).

A literatura mostra variação na incidência de efeitos adversos reportados entre os preenchedores (61).

Outros preenchedores sintéticos como o politetrafluoretileno e o silicone, com superfície irregular, são mais propensos a causar reações granulomatosas crônicas (115).

Segundo a literatura, um dos efeitos adversos mais comuns associados ao ácido polilático também é a ocorrência de pápulas subcutâneas de até 5 mm (52,94). Isto também tem sido observado com outros materiais injetáveis e são tipicamente palpáveis, não visíveis e assintomáticas. Com relação ao ácido polilático, a literatura diz que os efeitos adversos estão principalmente relacionados à técnica de injeção e a quão bem o material se integrou ao tecido receptor (52). A diluição do produto em 5 ml também parece contribuir para menor incidência de pápulas (94). Há relatos de formação de pápulas em até 44% dos pacientes tratados com ácido polilático, ainda que em vários tenha ocorrido resolução espontânea (52). O índice de complicações

encontrado por Hanke e colaboradores em pacientes tratados com ácido polilático foi de 7%, todas referentes à formação de pápulas (94).

A avaliação de pacientes que receberam implante de ácido hialurônico de grandes partículas para tratamento da lipoatrofia facial mostrou, entre os efeitos adversos, 20,58% com quadros de lesões enrijecidas, sejam elas pápulas, granulomas ou agregados do produto (92). Uma grande vantagem do ácido hialurônico é a possibilidade de ser facilmente dissolvido pela hialuronidase quando necessário, como nos casos de lesões enrijecidas, aplicação em local indevido ou sobrecorreção (92).

Na situação de um paciente evoluir com nódulos subcutâneos não inflamatórios após o tratamento, somente o estudo histopatológico confirmará tratar-se de reação granulomatosa a corpo estranho. Outra possibilidade seria a formação nodular por concentração localizada do produto. Pápulas e nódulos precoces podem ser resultado de uma distribuição desigual do produto (52). A formação de granulomas por corpo estranho é imprevisível e deve ser diferenciada da formação de outras pápulas e nódulos (52).

O diagnóstico correto é importante para a escolha da terapêutica adequada.

Como a maioria das nodulações não causa desconforto ao paciente, não são rotineiramente biopsiadas, o que limita o conhecimento dessas lesões. Acredita-se que independentemente do tratamento adotado, reações continuarão indo e vindo com o tempo, o que justifica a necessidade de novas pesquisas (61).

Outra grande preocupação com o uso de preenchedores permanentes é a possibilidade de migração do produto e este temor também atinge o uso do PMMA. Considera-se que as partículas de polimetilmetacrilato não migram uma vez que induzem a formação de colágeno humano que faria uma ancoragem das partículas.

Vale ressaltar que a ausência de componente animal é sim vantajosa no que diz respeito à desnecessidade de teste alérgico prévio.

Em relato de acompanhamento de 487 pacientes brasileiros submetidos a implante de PMMA para contorno do terço inferior da face por um período médio de seguimento de 17 meses, não foi observado nenhum caso de migração ou extrusão do material. Nesses casos, o PMMA foi implantado profundamente, intramuscular, no subcutâneo profundo ou logo acima do periósteo (113).

Fisher e colaboradores descrevem uma situação que questiona o postulado da não migração das partículas de PMMA. Em paciente com implante de PMMA que

foi submetido a tratamento com interferon, foram verificadas formações císticas gravidade-dependentes na porção inferior do sulco nasogeniano. Os autores propõem que um alto grau de inflamação, como a induzida no uso do interferon, poderia mobilizar as microesferas de PMMA por meio da indução de collagenases. Fato é que no estudo histopatológico das lesões as microesferas não estavam entrelaçadas por fibras colágenas como esperado (87).

Outro ponto preocupante, é que no caso desta mesma paciente, achados de microscopia eletrônica mostraram mudança na superfície regular das microesferas e a dispersão no tecido circundante, levantando a questão de quão inerte o material realmente é na vigência de inflamação crônica grave (87).

O trabalho de Costa e colaboradores com pacientes brasileiros tratados com implante de PMMA e seguimento superior a 9 anos não observou nenhum caso de migração do produto (68).

O receio quanto à migração atinge todos os preenchedores disponíveis. Segundo a literatura, o silicone fluido pode migrar e causar granulomas (114).

Hipersensibilidade retardada a produtos injetados podem ocorrer com materiais cosméticos e podem surgir vários meses ou anos após a injeção. A hipersensibilidade tardia ao produto poderia explicar o desenvolvimento de prurido, edema ou eritema, em adição à formação de granulomas tardios (52).

A literatura cita um caso de necrose facial extensa após infiltração de polimetilmetacrilato em sulco nasogeniano para fins cosméticos. O PMMA foi injetado diretamente na artéria facial direita ou muito próxima a ela, causando embolia das artérias angular direita, coronal labial superior direita e inferior à direita (117). Outra complicação citada na literatura é um caso de cegueira e oftalmoplegia após injeção de PMMA para fins estéticos na região da glabella. O PMMA parece ter sido injetado em um dos ramos periféricos da artéria oftálmica ou em alguma anastomose, viajou retrogradamente até a artéria oftálmica e seguiu de forma anterógrada na artéria central da retina e artérias ciliares posterior e anterior levando à cegueira, isquemia da córnea e da íris e oftalmoplegia total (118).

Os perigos da injeção intravascular do preenchedor não é exclusivo ao uso do PMMA.

Já é de conhecimentos dos médicos que realizam implantes na face que o preenchimento na região orbital é totalmente contra-indicado seja para o PMMA ou qualquer outro preenchedor, pela possibilidade de complicações oculares. O risco

aumentado se deve à rica rede de anastomoses arteriais na região da glabella, embora complicações oculares também tenham sido relatadas por injeções na região nasal, boca, face, em rinoplastias, bloqueios do nervo infraorbitário e em anestésias dentais maxilar e mandibular (118).

A literatura relata outros casos de cegueira após implante na região glabellar de outros materiais, com gordura autóloga (118).

Portanto, implante nas áreas supridas por ramos da artéria oftálmica devem ser desestimulados, pelo risco de complicações sérias e irreversíveis (118).

Além disso, quando utilizadas agulhas e não cânulas rombas, a aspiração prévia à infiltração do produto é mandatória, seja qual for o sítio tratado, para evitar injeção intravascular.

Apesar das complicações possíveis, a maior parte extensiva a todos os outros preenchedores, as vantagens e indicações de uso do PMMA compensam largamente (63).

É difícil estimar a incidência e prevalência de complicações relacionadas ao PMMA (115). Comparado ao número de casos bem sucedidos de implante com PMMA, as complicações são raras. Apesar de raras, algumas são graves, permanentes e, às vezes, de difícil ou impossível tratamento (115). A literatura recomenda evitar o uso de grandes volumes como medida de segurança (115).

Contudo, os pacientes portadores de lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS, em sua maioria, necessitam de grandes volumes do material para preenchimento satisfatório. No presente estudo, o implante de volumes maiores em sessões seriadas, com intervalo mínimo de 30 dias, mostrou-se seguro em curto prazo e no seguimento por até 18 meses.

Fato é que o implante de qualquer preenchedor pode cursar com complicações, sobretudo quando empregada técnica inadequada.

O presente estudo diverge de um achado da literatura no qual preenchedores de partes moles biodegradáveis apresentaram uma menor incidência de efeitos adversos quando comparados com os preenchedores permanentes (119).

Um dado importante que deve ser observado na escolha de um preenchedor para tratamento da LF é a durabilidade dos resultados obtidos.

O PMMA é um preenchedor permanente, isto é, concebe-se que uma vez implantado permanecerá no sítio receptor do material. Não existem estudos publicados que acompanham pacientes há mais de uma década, em que pese o

PMMA tenha sido inicialmente usado como preenchedor cutâneo a partir de do início da década de 90. Em suas outras aplicações na Medicina existem descrições de pacientes tratados que receberam produtos à base PMMA há longa data. Uma publicação de 2004 documenta uma prótese de quadril de PMMA que resistiu por mais de 50 anos (120). É fato, no entanto, a grande vantagem do PMMA sobre os outros preenchedores com relação à durabilidade dos resultados.

Os resultados obtidos com o implante de PMMA na amostra deste estudo permaneceram durante os 18 meses de seguimento, e espera-se elevada durabilidade, pela própria característica do material de não ser biodegradável e de induzir neocolagênese.

A duração de outros produtos no tratamento da LF é variável. A duração média estimada do ácido polilático em outras indicações, como no tratamento de cicatrizes, é 18 meses. A durabilidade do mesmo no tratamento da lipoatrofia facial do HIV/AIDS ainda permanece a ser bem definida (121), mas alguns estudos referem que o aumento do volume conseguido com o implante de ácido polilático pode ter duração de até dois anos em pacientes com LF tratados (52,94). Segundo Narins, como o ácido polilático tem duração relativamente longa, pode requerer menor quantidade de tratamentos ao longo do tempo que o colágeno (52). Todavia, uma complementação do tratamento com ácido polilático já pode ser necessária em um ano após a última aplicação (94). Além disso, como o efeito do ácido polilático é o aumento gradual do volume facial por deposição de novo colágeno e matriz extracelular, muitos pacientes não evidenciam correção significativa antes dos 2 meses do início do tratamento (52). A literatura reporta uma longevidade dos resultados obtidos com ácido hialurônico de 10 a 14 meses, com média de 1 ano. A gordura autóloga implantada teria 50% de seu volume reabsorvido em 6 meses (94).

Mulhall e colaboradores utilizaram a N-acetilcisteína (NAC), um agente antioxidante que suprime a expressão de TNF- $\alpha$  em experimento com cultura celular *in vitro* de monócitos e macrófagos, no qual foram adicionadas partículas de PMMA. O estudo demonstrou que a NAC é efetiva na supressão da resposta de monócitos/macrófagos às partículas de PMMA e desperta para a possibilidade de modular a resposta imune usando tratamentos farmacológicos na promoção de maior longevidade aos implantes. Ressalta, porém, a necessidade de outros estudos, particularmente *in vivo* (122).

No seguimento dos pacientes, há indícios de piora do grau de lipoatrofia ou da satisfação do paciente no seguimento em 4 estudos. Não está claro se esse declínio decorre do processo de envelhecimento, da degradação do preenchedor ou da progressão da lipoatrofia. Nesses estudos foram usados preenchedores permanentes e semipermanentes (61).

**No presente estudo, 100% dos pacientes ficaram satisfeitos ou muito satisfeitos com os resultados.**

Este dado converge com a literatura, que relata que a satisfação dos pacientes após tratamentos com preenchedores cutâneos é geralmente alta (61). Com o tratamento da lipoatrofia facial do HIV/AIDS com implante de ácido polilático, 93% dos pacientes se disseram muito satisfeitos com o resultado, tendo as opções de muito satisfeito, um pouco satisfeito, indiferente, um pouco insatisfeito e muito insatisfeito, estando 100% dos pacientes (N= 27) um pouco satisfeitos ou muito satisfeitos (94), percentual coincidente com o do presente estudo.

Um estudo avaliou a satisfação dos resultados alcançados com o tratamento da lipoatrofia facial com implante de ácido hialurônico de partículas grandes. Com 24 meses de seguimento, 73,68% dos pacientes classificaram sua aparência facial como muito melhorada ou moderadamente melhorada, utilizando a *Global Aesthetic Improvement Scale*, quando comparada ao registro fotográfico realizado antes do tratamento. Esse percentual era de 88,23% com 36 meses de seguimento (92).

Os benefícios do tratamento cirúrgico da LF com os diversos produtos disponíveis têm sido evidentes. A literatura mostra melhora do grau de lipoatrofia no pós-tratamento com o uso ácido polilático, poliacrilamida, hidroxiapatita de cálcio e gordura autóloga (61).

Não foi verificada diferença na satisfação com os resultados entre os grupos que receberam implante de ácido polilático, poliacrilamida e gordura autóloga, embora haja indícios que a satisfação do grupo que recebeu gordura autóloga ao fim de 24 meses seja menor em relação aos outros grupos (61).

O alto índice de satisfação com os resultados apresentado neste estudo bem como em outros relatos da literatura que utilizam outros preenchedores, refletem a relevância deste tipo de tratamento. Assim, a correção da lipoatrofia facial é uma preocupação clínica importante que vai além dos objetivos estéticos (123).

Como o tratamento da lipoatrofia facial é feito em várias sessões, com intervalo mínimo de um mês entre elas, o curso do tratamento, dependendo da

gravidade do caso e da disponibilidade do paciente para comparecer ao hospital, pode durar meses. Isto poderia acarretar que o paciente não se recordasse de sua imagem antes da primeira sessão do implante, comprometendo, assim, a avaliação do resultado do tratamento. Por isso, o grau de satisfação com o resultado do tratamento foi averiguado antes e após mostrar ao paciente os registros fotográficos realizados antes e depois do tratamento.

**O grau de satisfação médio alcançado entre os pacientes, em uma escala de 0 a 10, com 0 significando total insatisfação e 10 total satisfação, antes da visualização das imagens foi de 9,53, com mínimo de 7 e máximo de 10. Ao contrário do esperado pela pesquisadora, após o acesso às fotos, o grau de satisfação médio foi de 9,33, variando também de 7 a 10.** Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grau de satisfação verificado antes e após a exposição dos registros fotográficos. Contudo, vale ressaltar a importância de registrar as imagens antes do tratamento como oportunidade para que paciente e profissional acompanhem a evolução do tratamento. É válido, ainda, para mostrar a presença de assimetrias faciais prévias ao tratamento, mas só percebidas pelo paciente após o mesmo, quando ele passa a dispensar maior atenção no exame de sua própria imagem. É também um instrumento importante para lidar com algumas expectativas irreais dos pacientes em relação aos resultados, permitindo aos médicos trabalharem com maior respaldo e segurança.

Os tratamentos para a lipoatrofia são limitados (61) e são muito escassos os dados cientificamente válidos em relação aos procedimentos reconstrutores/cosméticos da lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS (121).

Até o momento, não obstante, o implante cutâneo tem se mostrado o único tratamento realmente efetivo para a LF.

As estratégias de terapêuticas atuais para a lipoatrofia, incluindo alteração nas medicações não são efetivas (24). A mudança de estavudina ou zidovudina por uma droga de outra classe pode ajudar, mas o efeito é lento e pode levar até 4 anos. O tratamento cirúrgico, que incluem os implantes cutâneos, ainda é o esteio terapêutico (24).

Até agora, apenas estudos isolados mostraram que pode haver melhora clínica da lipoatrofia facial com a mudança dos ARV. Um estudo avaliou a troca de um inibidor de transcriptase reversa análogo da timidina por outra medicação, como tenofovir e abacavir (124) e utilizou um laser de varredura da superfície da face que

forma uma imagem em 3 dimensões que podem ser superpostas para avaliar a melhora da lipoatrofia facial. Apesar da discreta melhora do contorno facial detectada, não foi possível uma medida quantitativa da gordura, tampouco comprovar que a alteração do contorno facial se deu por ganho de gordura no subcutâneo (124). Em outros estudos, a troca dos inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos por abacavir mostraram pequeno e lento aumento da gordura dos membros, medida por DEXA, mas após 2 anos da mudança da medicação, o aumento não era clinicamente aparente. A perda da gordura facial pareceu ser menos reversível que a perda da gordura em membro (125).

Por causa desses achados isolados, alguns autores sugerem que o uso de preenchedores semipermanentes seria mais apropriado que o tratamento com preenchedores permanentes, e acrescenta que uma mudança precoce dos medicamentos anti-retrovirais poderia reduzir ou evitar a necessidade de implantes faciais (124). Aventa-se que, caso haja um retorno completo da gordura facial perdida, o preenchedor permanente poderia levar a uma sobrecorreção do defeito original no futuro (121). Alguns autores sugerem reticência máxima no uso de preenchedores permanentes na cirurgia cosmética, e recomendam sua aplicação exclusiva em procedimentos reconstrutivos (60).

Contudo, embora não se conheça exatamente a fisiopatologia da lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS, há vários indícios que sua origem seja multifatorial, e, embora fortemente associada ao uso de anti-retrovirais, não é exclusivamente decorrente deles. Assim, mesmo a mudança precoce dos medicamentos em uso, é questionável que seria suficiente para impedir a progressão das alterações da distribuição da gordura corporal. Além disso, ainda são poucos os estudos que mostram um ganho efetivo de gordura facial após a mudança dos medicamentos, e esse ganho geralmente não é clinicamente detectável.

Acrescenta-se a isto, o fato de que o próprio processo de envelhecimento contribui para a perda gradual e progressiva do tecido subcutâneo da face.

O envelhecimento é um processo dinâmico que envolve a mobilização progressiva da gordura e atrofia, com deflação do volume dos tecidos moles faciais. A maior parte da mudança volumétrica da face que ocorre no envelhecimento se deve à atrofia dos depósitos de gordura facial (126).

Assim, deve-se informar a todos os pacientes que eles podem perceber progressão da LF mesmo após o tratamento com um preenchedor. Seja pelos

fatores associados ao HIV/AIDS e uso dos ARV que fazem com que a lipoatrofia seja um processo continuado, seja pelo processo fisiológico do envelhecimento, ou ambos. Isso pode demandar novas intervenções cirúrgicas no futuro.

Os procedimentos cirúrgicos têm que ser repetidos, sobretudo, naqueles pacientes que continuam o uso de medicações que contribuem para o quadro de lipoatrofia (24), mas podem ser necessários com o decorrer do tempo devido ao envelhecimento. Resultados permanentes nesta população de portadores de lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS são raramente possíveis, devido à contínua perda de volume tecidual associada ao envelhecimento e aos efeitos continuados de perda de gordura pela terapêutica anti-retroviral (61).

Independente do preenchedor utilizado, a técnica correta é essencial para bons resultados (94).

O PMMA deve ser aplicado no nível correto, no subcutâneo superficial ou supraperiosteal em pacientes com lipoatrofia avançada e perda completa do tecido subcutâneo.

A injeção muito superficial do produto gera branqueamento da região e está associada a maior incidência de complicações (114). Por outro lado, o implante muito profundo não irá corrigir rugas ou áreas deprimidas (114), necessitando de volumes maiores do que seria necessário com o implante no nível correto. Todavia, em mãos ainda inexperientes, como profissionais em formação, na opinião da pesquisadora, o implante mais profundo é menos arriscado que o mais superficial para prevenção de granulomas ou preenchimento visível. Por outro lado, o implante em planos mais profundos exige muita atenção para evitar dano a estruturas nobres, como lesão de vasos e nervos. O conhecimento profundo da anatomia da face, bem como de suas áreas de risco é de fundamental importância para realização de um procedimento seguro. A literatura associa o implante em planos profundos com maior risco de embolização venosa ou arterial (115).

A indicação adequada, a experiência e a habilidade na técnica de implante do profissional são fatores importantes do sucesso potencial com os materiais de preenchimento (61).

Os resultados alcançados com preenchedores diferentes podem ser muito semelhantes. Um estudo mostrou que avaliadores independentes não foram capazes de determinar qual o produto utilizado em cada paciente ao exame dos registros fotográficos dos mesmos antes e após o tratamento (61). Há evidências por

estudos comparativos que usaram preenchedores permanentes, semipermanentes e temporários sugerindo que houve aumento da espessura da pele ou melhora da lipoatrofia por avaliação subjetiva após o tratamento com os três grupos de preenchedores (61).

Assim, na opinião da pesquisadora, devem pesar na escolha do produto a segurança, a durabilidade e o custo, bem como a experiência do profissional com o material.

O custo é realmente um fator limitante na escolha do preenchedor, sobretudo porque, tratando-se da LF, os volumes necessários são maiores que para outras indicações estéticas. Em estudo de tratamento da lipoatrofia facial do HIV/AIDS com ácido hialurônico de partículas grandes, nome comercial SubQ, o valor estimado por paciente foi de 950 euros, considerando que cada paciente recebeu, em média, 6 ml do produto, e o custo de 1 ml do material de 160 euros (92). Outras apresentações do ácido hialurônico custam a partir de 123 dólares a unidade, com custo total cumulativo médio para tratamento de um sítio facial de 687 dólares. O ácido polilático tem custo aproximado de 123 dólares por ml, com preço total cumulativo médio por área facial tratada de 3690 dólares. O custo de 1 ml de poliacrilamidas é de cerca de 752 dólares, com custo médio reportado na literatura para tratamento de uma zona facial entre 6768 e 12784 dólares. O silicone tem custo total cumulativo por zona facial tratada, descrito na literatura, de 8750 dólares. A hidroxiapatita de cálcio custa cerca de 280 dólares/ml, com custo médio do tratamento por área facial reportado na literatura de 7560 dólares (127). Devido ao grande volume de hidroxiapatita de cálcio, bem como de outros preenchedores, necessário para a correção da lipoatrofia facial, o custo pode ser um problema para muitos pacientes (24).

O custo atual do Metacryll, produto à base de PMMA utilizado neste estudo, é de cerca de 20 dólares/ml. Assim, como a quantidade média de PMMA implantado por paciente no presente estudo foi de 16,71 ml, o custo médio cumulativo por paciente tratado foi de cerca de 335 dólares, valor muito inferior ao encontrado com o uso de outros preenchedores.

O uso do PMMA é atrativo devido à sua durabilidade e baixo custo (115).

O fato de ser o produto disponibilizado para tratamento da LF no SUS aventa a necessidade de conhecimento a fundo de suas propriedades e manuseio pelos profissionais habilitados para realização desse procedimento.

Embora haja um número razoável de artigos analisando os efeitos do Artecoll e Arteplast, que contém PMMA e colágeno em sua formulação, publicados nos últimos 15 anos na literatura internacional, faltam publicações envolvendo o Metacrill ou outros preenchedores com PMMA sem associações disponíveis no Brasil, que poderiam ser de grande interesse para dermatologistas e cirurgiões plásticos de todo o mundo (115).

## 6 CONCLUSÃO / RECOMENDAÇÕES

A partir da metade da década de 90, a terapia anti-retroviral combinada alterou substancialmente a mortalidade e morbidade associada à infecção pelo HIV, tornando-a uma doença crônica e manejável, mas trouxe problemas novos como a lipoatrofia facial.

O tratamento da lipoatrofia facial associada ao HIV/AIDS com o implante subcutâneo ou supraperiosteal de polimetilmetacrilato é um tratamento seguro e eficaz, com altíssimos índices de satisfação por parte dos pacientes tratados e baixa incidência de complicações.

A razão de sexo homem/mulher na amostra tratada foi de 2,66 anos, a idade média dos pacientes de 44,38 anos e o ILA médio 9,25.

O tratamento da LF com implante de PMMA mostrou impacto sobre a progressão da doença, com aumento estatisticamente significativo da contagem de células CD4+.

A carga viral não variou significativamente.

O tratamento da LF com implante de PMMA causou melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida dos pacientes nos setores referentes à satisfação com a vida e à preocupação com o sigilo. Os outros setores da qualidade de vida avaliados bem como a qualidade de vida geral não variaram significativamente.

Houve aumento significativo da satisfação com a autoimagem após o implante com PMMA e todos os pacientes manifestaram-se satisfeitos ou muito satisfeitos com os resultados do tratamento.

O impacto da lipoatrofia na vida dos pacientes reduziu significativamente após o tratamento.

O tratamento foi considerado muito impactante para a maior parte dos pacientes, sendo a relação com os amigos e a relação familiar os setores mais beneficiados.

O número médio de sessões do implante realizado foi de 2,4, com volume médio total de PMMA implantado de 16,71 ml.

O implante de volumes totais maiores, de até 40 ml, em sessões seriadas, mostrou-se seguro.

A utilização de agulhas com aspiração prévia ao implante facial com PMMA mostrou-se igualmente segura, podendo o uso de cânulas ser reservado ao implante em áreas mais críticas, como a região temporal.

O uso de anestésico tópico foi suficiente para a maior parte dos pacientes, podendo ser utilizado o bloqueio nervoso regional quando necessário.

A profilaxia com antibacterianos não foi necessária.

O uso profilático de antivirais pode ser considerado.

O impacto psicológico da morbidade deve ser considerado para a indicação do tratamento, além da aferição do ILA.

Considerando que a maior parte dos artigos publicados na literatura internacional sobre o tratamento da lipoatrofia facial do HIV com implante de PMMA refere-se a produtos com associação de colágeno, é válido que novos estudos sejam feitos com o material disponibilizado no Brasil para o tratamento desses pacientes. Novas pesquisas serão importantes para confirmar a segurança do tratamento proposto para os pacientes e profissionais médicos assistentes.

O PMMA é hoje o preenchedor de menor custo dentre os disponíveis no mercado, sendo assim, o mais acessível para utilização em políticas de saúde pública. Estudos comparativos com grupos tratados com diferentes preenchedores disponíveis no mercado, todavia, devem ser realizados para melhor estabelecer o custo-benefício de cada produto; o custo dos outros preenchedores e sua não disponibilidade nos programas de saúde pública para tratamento da LF são fatores limitantes para realização de estudos comparativos.

Além disso, estudos com acompanhamento a longo prazo dos pacientes tratados devem ser realizados para detecção de possíveis efeitos adversos tardios e para levantamento da durabilidade dos resultados.

O tratamento para LF deve estar sempre presente na atenção terapêutica dos portadores de HIV ou AIDS, para fins de reparação da imagem, melhora da qualidade de vida e melhora do estado imunológico dos pacientes.

Os profissionais de saúde que atuam nas áreas afins devem ser encorajados a realizar o tratamento da LF, posto o baixo índice de complicações e os altos níveis de satisfação dos pacientes.

Na tentativa de obterem-se novos preenchedores para serem utilizados, sobretudo, nos tratamentos para rejuvenescimento da face, a tendência é que novos produtos sejam desenvolvidos e disponibilizados no mercado. O custo dos produtos

recém lançados, a durabilidade dos materiais e a existência de pesquisas que assegurem eficácia e segurança são fatores importantes que devem amparar a utilização desses preenchedores na prática médica, em particular, sua utilização no tratamento da LF.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Center for Disease Control and Prevention (US). *Pneumocystis pneumonia*. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1981; 30(21): 250-2.
- (2) Center for Disease Control and Prevention (US). *Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men - New York City and California*. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1981; 30(25):305-8.
- (3) Sabino EC, Barreto CC, Sanabani S. *AIDS: Etiologia e Subtipos do HIV*. In: Veronesi R, Focaccia R, editores científicos. *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 111-117.
- (4) Ribeiro AF, Madalosso G, Veras MASM, Guerra MAT, Lemos RRG. *Epidemiologia*. In: Veronesi R, Focaccia R, editores científicos. *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu; 2005. p.118-137.
- (5) Marques AR, Masur H. *História Natural da Infecção pelo HIV*. In: Veronesi R, Focaccia R, editores científicos. *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu; 2005. p.143-146.
- (6) Rizzo LV. *Imunopatogênese*. In: Veronesi R, Focaccia R, editores científicos. *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu; 2005. p.138-142.
- (7) Lomar AV, Diament D. *Terapia Anti-retroviral*. In: Veronesi R, Focaccia R, editores científicos. *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 235-241.
- (8) World Health Organization (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *AIDS epidemic update*. Geneva, 2009. [visitado em 07 de setembro de 2010]. Disponível em [http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700\\_Epi\\_Update\\_2009\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf).

(9) World Health Organization (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS epidemic update. Geneva, 2007. [visitado em 21 de julho de 2008]. Disponível em < <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/>>.

(10) Sadala MLA, Marques AS. Vinte anos de assistência a pessoas vivendo com HIV/aids no Brasil: a perspectiva de profissionais de saúde. Cad Saúde Publ. 2006; 22(11):113-18.

(11) Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico DST/AIDS. Ano VI nº 01. Brasília, 2009. [ visitado em 06 de setembro de 2010]. Disponível em<<http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Boletim2010.pdf>>.

(12) Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Volume I: Aids/Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde.

(13) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. Consenso sobre a terapia anti-retroviral em adultos. Brasília, 1996. [visitado em 15 de julho de 2007]. Disponível em <[www.aids.gov.br/udtv/combo1.htm](http://www.aids.gov.br/udtv/combo1.htm)>.

(14) Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo M et al. Risk of Lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. Lancet. 2001;357(9256): 592-98.

(15) Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS. 1998; 12(7):F51-F58.

(16) Collins E, Wagner C, Walmsley S. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. AIDS Read. 2000;10(9): 546-51.

(17) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Manual de Tratamento da Lipoatrofia Facial: Recomendações para o preenchimento facial com polimetilmetacrilato em

portadores de HIV/AIDS. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Série Manuais 81. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

(18) Miller K, Yanovski J, Shankar R et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet*. 1998;351(9106):871-5.

(19) Miller KK, Daly PA, Sentochnik D et al. Pseudo-Cushing's syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1998;27(1):68-72.

(20) Valente AMM, Reis AF, Machado DM et al. HIV lipodystrophy syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49(6):871-81.

(21) Behrens GMN, Stoll M, Schimidt RE. Lipodystrophy Syndrome in HIV Infection: What is it, What Causes it and How Can it Be Managed? *Drug Saf*. 2000; 23(1):57-76.

(22) Gkrania-Klotsas E, Klotsas AE. HIV and HIV treatment: effects on fats, glucose and lipids. *Br Med Bull*. 2007;84(1):49-68.

(23) Castelo Filho A, Abrão P. Alterações metabólicas do paciente infectado por HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(1):93-6.

(24) Finucane KA, Archer CB. Dermatological aspects of medicine: highly active antiretroviral therapy and the treatment of human immunodeficiency virus. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):107-9.

(25) Carr A, Emery S, Law M et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults. *Lancet*. 2003;361(9359):726–735.

(26) Tien PC, Benson C, Zolopa AR et al. The study of fat redistribution and metabolic change in HIV infection (FRAM): methods, design, and sample characteristics. *Am J Epidemiol*. 2006;163(9): 860-869.

- (27) Milinkovic A, Martinez E. Current perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(1): 6-9.
- (28) Josse G, Gensanne D, Aquilina C et al. Human immunodeficiency virus atrophy induces modification of subcutaneous adipose tissue architecture: in vivo visualization by high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Dermatol.* 2009;160(4):741-6.
- (29) Viskovic K, Richman I, Klasnic K et al. Assessment of Ultrasound for Use in Detecting Lipodystrophy in HIV-Infected Patients Taking Combination Antiretroviral Therapy. *AIDS Patient Care STDS.* 2009;23(2):79-84.
- (30) Barli JG, Junod P, LeBlanc R et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(4): 233-243.
- (31) Bacchetti P, Grispshover B, Grunfeld C et al. Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquire Immune Defic Syndr.* 2005;40:121-131.
- (32) Cabrero C, Griffa L, Burgos A. Prevalence and Impact of Body Physical Changes in HIV Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy: Results from a Study on Patient and Physician Perceptions. *AIDS Patient Care STDS.* 2010;24(1):5-13.
- (33) Chen D, Misra A, Garg A. Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4845–4856.
- (34) Carter VM, Hoy JF, Bailey M et al. The prevalence of lipodystrophy in an ambulant HIV-infected population: It all depends on the definition. *HIV Med.* 2001;2(3):174–180.
- (35) Carr A. HIV lipodystrophy: Risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *Aids.* 2003;17(Suppl 1):S141–148.

- (36) Hendrickson SL, Kingsley LA, Ruiz-Pesini E et al. Mitochondrial DNA Haplogroups Influence Lipodystrophy After Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(2):111-116.
- (37) Bugge H, Negaard A, Skeie L et al. Hyaluronic acid treatment of facial fat atrophy in HIV-positive patients. *HIV Med*. 2007; 8(8):475-482.
- (38) Li HY, Silva ACCM, Santos S. Síndrome Lipodistrófica e HIV/AIDS. *J Bras Aids*. 2002;3(2): 23-35.
- (39) Ledru E, Christeff N, Patey O et al. Alteration of tumor necrosis factor- $\alpha$  T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood*. 2000; 95(10):3191-3198.
- (40) Pacenti M, Barzon L, Favaretto F et al. Microarray analysis during adipogenesis identifies new genes altered by antiretroviral drugs. *AIDS*. 2006;20(13):1691-1705.
- (41) Ranade K, Geese WJ, Noor M et al. Genetic analysis implicates resistin in HIV lipodystrophy. *AIDS*. 2008;22(13):1561-1568.
- (42) Verkauskiene R, Dollfus C, Levine M et al. Serum Adiponectin and Leptin Concentrations in HIV-Infected Children with Fat Redistribution Syndrome. *Pediatr Res*. 2006;60(2):225-230.
- (43) Breen EC, Rezai AR, Nakajima K et al. Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production. *J Immunol*. 1990;144: 480-484.
- (44) Saumoy M, Lopez-Dupla M, Veloso S et al. The IL-6 system in HIV-1 infection and in HAART-related fat redistribution syndromes. *Aids* 2008,22: 893-903.
- (45) Baril MD, Junod P, LeBlanc R et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(4): 233-43.

- (46) Jones D. HIV Facial Lipoatrophy: Causes and Treatment Options. *Dermatol Surg*. 2005;31(11Pt2):1519-29.
- (47) Kavouni A, Catalan J, Brown S et al. The face of HIV and AIDS: can we erase the stigma? *AIDS Care*. 2008;20(4):485-7.
- (48) Power R, Tate HL, McGill SM et al. A qualitative study of the psychosocial implications of lipodystrophy syndrome on HIV individual. *Sex Transm Infect*. 2003;79 (2):137-41.
- 49) Pujol RM, Domingo P, Francia E, Sanbeat MA, Alomar A, Vasquez G, et al. HIV-1 protease inhibitor associated partial lipodystrophy: clinicopathologic review of 14 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42 (2Pt1): 193-8.
- (50) Paton NI, Earnest A, Ng YM et al. Lipodystrophy in a cohort of human immunodeficiency virus-infected asian patients: prevalence, associated factors, and psychological impact. *Clin Infect Dis*. 2002;35(5):1244-9.
- (51) Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanch L et al. Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection: quality of life issues. *Drug Saf*. 2001;24(3):157-66.
- (52) Narins RS. Minimizing Adverse Events Associated with Poly-L-lactic Acid Injection. *Dermatol Surg*. 2008;34(Supp1):S100-S104.
- (53) Wohl DA, Brown TT. Management of Morphologic Changes Associated with Antiretroviral Use in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 49(Supply 2):S93-S100.
- (54) Wannmacher L. Hormônio de crescimento: uma panacéia? ISSN 1810-0791. Vol 3, N° 8. Brasília, julho de 2006.
- (55) Yin MT, Glesby MJ. Recombinant human growth hormone therapy in HIV-associated wasting and visceral adiposity. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3(5):727-738.

(56) Honda M, Yogi A, Ishizuka N et al. Effectiveness of Subcutaneous Growth Hormone in HIV-1 Patients with Moderate to Severe Facial Lipoatrophy. *Intern Med.* 2007; 46:359-362.

(57) Spinola-Castro AM, Siviero-Miachon AA, Silva MTN et al. O papel do hormônio de crescimento no tratamento dos distúrbios endócrino-metabólicos do paciente com a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(5):818-832.

(58) Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S et al. Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. *Annals of Internal Medicine.* 2010; 152(2):93-101.

(59) Fundación para la Formación e Información sobre Tratamiento en el VIH/sida(FIT). Documento de Consenso. Tratamiento quirurgico de la lipodistrofia asociada a la infección por VIH. Conclusiones de uma Reunión Multidisciplinar. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(5):324-8.

(60) Wolfram D, Tzankov A, Pisa-Katzer H. Surgery for Foreign Body Reactions due to Injectable Fillers. *Dermatology.* 2006;213(4):300-4.

(61) Sturm LP, Cooter RD, Mutimer KL et al. A Systematic Review of Permanent and Semipermanent Dermal Fillers for HIV-Associated Facial Lipoatrophy. *AIDS Patient Care STDS.* 2009;23(9):699-714.

(62) Lemperle G, Ott H, Charrier U et al. PMMA microspheres for intradermal implantation. I. Animal Research. *Ann Plast Surg.* 1991;26(1):57-63.

(63) Frazer RQ, Byron RT, Osborne PB et al. PMMA: An Essential Material in Medicine and Dentistry. *J Long Term Eff Med Implants.* 2005;15(6):629-39.

(64) Alster TS, West TB. Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: Current status and role in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(7):2515-25.

(65) Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Lemperle M. PMMA microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: Refinements and statistical results. *Aesthetic Plast Surg.* 1998;22(5): 356-65.

(66) Judet, J. Protheses en resins acrylic. *Mem Acad Chir.* 1947; 73:561 apud Cohen SRMD, Holmer REMD. A long-lasting injectable wrinkle filler material: report of a controlled, randomized, multicenter clinical trial of 251 subjects. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(4): 964-76.

(67) Reichnberger MA, Stoff AF, Ritcher D. Polymethylmethacrylate for managing frontal bone deformities. *Aesth Plast Surg.* 2007;31(9): 397-400.

(68) Costa IMC, Salaro CP, Costa MC. Polymethylmethacrylate facial implant: a successful personal experience in Brazil for more than 9 years. *Dermatol Surg.* 2009;35(8):1221-7.

(69) Lemperle F, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2003; 27(5):354-66.

(70) Odo MEY, Chichierchio AL. *Práticas em Cosmiatria e Medicina Estética - Evolução dos Implantes e Toxina Botulínica.* 1a. ed. São Paulo: Tecnopress; 2000.

(71) Allen, O. Response to subdermal implantation of textured microimplants in humans. *Aesth Plast Surg.* 1992;16(3):227-230.

(72) Haneke E. Polymethyl methacrylate microspheres in collagen. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23(4): 227-232.

(73) Lemperle G, Hazan-Gauthier N, Lemperle M. PMMA microspheres (Arte cool) for skin and soft tissue augmentation. II. Clinical investigations. *Plast Reconstr Surg.* 1995; 96(1):627-34.

- (74) McClelland M, Egbert B, Hanco V et al. Evaluation of Artcoll polymethylmethacrylate implant for soft-tissue augmentation: biocompatibility and chemical characterization. *Plast Reconstr Surg*. 1997;100(6):1466-1474.
- (75) Munhoz O, Serra M, Trope B et al. Tratamento da lipoatrofia facial em pacientes de HIV/AIDS com polimetilmetacrilato (PMMA). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. 2006.
- (76) Gelfer A, Carruthers A, Carruthers J et al. The natural History of Polymethylmethacrylate Microspheres Granulomas. *Dermatol Drug*. 2007;33(5):614-20.
- (77) Carruthers A, Carruthers J. Polymethylmethacrylate Microspheres / Collagen as an tissue augmentation agent: Personal experience over 5 years. *Dermatol Surg*. 2005; 31(11):1561-65.
- (78) Pinheiro AMC, Oliveira Filho J, Costa IMC. Preenchimentos Cutâneos: Principais Preenchedores Cutâneos: Indicações e Técnicas. In: Gadelha, AR; Costa, IMC. *Cirurgia Dermatológica em Consultório*. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 527-548.
- (79) Orentreich D, Leone AS. A case of HIV-associated facial lipoatrophy treated with 1000-cs liquid injectable silicone. *Dermatol Surg*. 2004;30(4):548-51.
- (80) Loutfy MR, Raboud JM, Antoniou T et al. Immediate versus delayed polyalkylimide gel injections to correct facial lipoatrophy in HIV-positive patients. *AIDS*. 2007;21(9): 1147-55.
- (81) Jones DH, Carruthers A, Fitzgerald R et al. Late-Appearing Abscesses after Injections of Nonabsorbable Hidrogel for HIV-Associated Facial Lipoatrophy. *Dermatol Surg*. 2007;33(Supp2):S193-S198.
- (82) Carruthers J, Carruthers A. Facial and Tissue Augmentation. *Dermatol Surg*. 2005; 31(1):1604-1612.

- (83) Carey DL, Baker D, Rogers GD et al. A randomized, open-label study of poly-L-lactic acid for HIV-1 facial lipoatrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(5):581-89.
- (84) Denton AB, Tsaparas Y. Injectable hyaluronic acid for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(4):563-67.
- (85) Holmes WC, Shea JA. A new HIV/AIDS-target quality of life (HAT-QoL) instrument: development, reliability, and validity. *Med Care*. 1998; 36:138-54.
- (86) Soárez PC, Castelo A, Abrão P et al. Tradução e validação de um questionário de avaliação de qualidade de vida em AIDS no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(1):69–76.
- (87) Fisher J, Metzler G, Schaller M. Cosmetic Permanent Fillers for Soft Tissue Augmentation. A New Contraindication for Interferon Therapies. *Arch Dermatol*. 2007;143(4):507-10.
- (88) Tovo CV, Santos DE, Mattos AZ et al. Prevalência ambulatorial em um hospital geral de marcadores para hepatites B e C em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Arq Gastroenterol*. 2006;43(2):73-6.
- (89) Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS and HIV infection in Brazil: a multifaceted epidemic. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34(2):207-17.
- (90) Ramon Y, Fodor L, Ullmann Y. Preliminary Experiences with Bio-Alcamid in HIV Facial Lipoatrophy. *Dermatology*. 2007;214(2):151-154.
- (91) Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C et al. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(1):48-56

- (92) Skeie L, Bugge H, Negaard A et al. Large particle hyaluronic acid for the treatment of facial lipoatrophy in HIV-positive patients: 3-year follow-up study. *HIV Med.* 2010;11(3):170-7.
- (93) Carruthers A, Carruthers J. Evaluation of Injectable Calcium Hydroxylapatite for the Treatment of Facial Lipoatrophy Associated with Human Immunodeficiency Virus. *Dermatol Surg.* 2008;34(11):1486-99.
- (94) Hanke CW, Redbord KP. Safety and Efficacy of Poly-L-Lactic Acid in HIV Lipoatrophy and Lipoatrophy of Aging. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(2):123-8.
- (95) Mauss S, Berger F, Carls H et al. Rapid development of central adiposity after postexposure prophylaxis with antiretroviral drugs: A proof of principle? *AIDS.* 2003;17(6):944-55.
- (96) Santos ECM, França Junior I, Lopes F. Qualidade de vida de pessoas vivendo com HIV/Aids em São Paulo. *Rev Saude Pub.* 2007; 41(sup2):72-9.
- (97) Rajagopalan R, Laitinen D, Dietz B. Impact of lipoatrophy on quality of life in HIV patients receiving anti-retroviral therapy. *AIDS Care.* 2008;20(10):1197-201.
- (98) Crane HM, Grunfeld C, Harrington RD et al. Lipoatrophy among HIV-infected patients is associated with higher levels of depression than lipohypertrophy. *HIV Med.* 2008;9(9):780-6.
- (99) Moyle GJ, Brown S, Lysakova L et al. Long-term safety and efficacy of poly-l-lactic acid in treatment of HIV-related facial lipoatrophy. *HIV Med.* 2006;7(3):181-5.
- (100) Chandra PS, Gandhi C, Satishchandra P et al. Quality of life in HIV subtype C infection among asymptomatic subjects and its association with CD4 counts and viral loads – a study from South India. *Qual Life Res.* 2006;15(10):1597-1605.
- (101) Ulla S, Remor EA. Psiconeuroimunologia e Infecção por HIV: Realidade ou Ficção? *Psicol Reflex Crit.* 2002;15(1):113-119.

(102) Ironson G, O`Cleirigh C, Fletcher MA et al. Psychosocial Factors Predict CD4 and Viral Load Change in Men and Women With Human Immunodeficiency Virus in the Era of Highly Active Antiretroviral Treatment. *Psychosom Med.* 2005;67(6):1013-1021.

(103) Kiecolt-Glaser J, McGuire L, Robies TF et al. Psychoneuroimmunology: Psychological Influences on Immune Function and Health. *J Consult Clin Psychol.* 2002; 70(3):537-47.

(104) Antoni MH, Cruess DG, Klimas N et al. Stress Management and Immune System Reconstitution in Symptomatic HIV-Infected Gay Men Over Time: Effects on Transitional Naïve T Cells (CD4+CD45RA+CD29+). *Am J Psychiatry.* 2002;159(1):143-144.

(105) Petrie KJ, Fontanilla I, Thomas MG et al. Effect of Written Emotional Expression on Immune Function in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection: A Randomized Trial. *Psychosom Med.* 2004; 66(2):272-75.

(106) Paik I. Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity. *Behavioral Medicine.* 2000.26(3):139-140.

(107) Alves GJ, Palermo-Neto J. Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(4):363-9.

(108) Kooker M. Mind, immunity and health – the science and clinical application of psychoneuroimmunology. *CME.* 2008;26(1):18-20.

(109) O`Connell-Edwards C, Jones DJ. CD4 Count Physical Symptoms Among Urban African American Mothers with HIV: An Examination of the Role of Optimism and Depressive Symptoms. *J Clin Psychol Med Settings.* 2008;15(4):322-330.

(110) Sarni ROS, Souza FIS, Battistini TRB et al. Lipodistrofia em crianças e adolescentes com síndrome da imunodeficiência adquirida e sua relação com a

terapia antirretroviral empregada. J. Pediatr. (Rio J.) [serial on the Internet]. 2009 Aug [cited 2010 Nov 04]; 85(4):329-334. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S002175572009000400010&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572009000400010&lng=en). doi: 10.1590/S0021-75572009000400010.

(111) Dollfus C, Blanche S, Trocme N et al. Correction of facial lipoatrophy using autologous fat transplants in HIV-infected adolescents. HIV Med. 2009;10(5): 263-8.

(112) Bagal A, Dahiya R, Tsai V et al. Clinical Experience with Polymethylmethacrylate Microspheres (Artecoll) for Soft-Tissue Augmentation. Arch Facial Plast Surg. 2007;9(4):275-80.

(113) Nacul AM. Contour of the Lower Third of the Face Using an Intramuscular Injectable Implant. Aesth Plast Surg. 2005;29(4):222-29.

(114) Alcalay J, Alcalay R, Gat A et al. Late-Onset Granulomatous Reaction to Artecoll. Dermatol Surg. 2003;29(8):859-62.

(115) Salles AG, Lotierzo PH, Gemperli R et al. Complications after Polymethylmethacrylate Injections: Report of 32 cases. Plast Reconstr Surg. 2008;121(5):1811-20.

(116) Reis NA, Machado Filho CDS, Timoner FR. Profilaxia em cirurgia dermatológica. Surg Cosmet Dermatol. 2010;2(1):47-53.

(117) Castro ACB, Collares MVM, Portinho CP et al. Necrose facial extensa após infiltração com polimetilmetacrilato. Rev Bras Otorrinolaringol. 2007;73(6):850.

(118) Silva MTT, Curi AL. Blindness and Total Ophthalmoplegia after Aesthetic Polymethylmethacrylate Injection. Arq Neuropsiquiatr. 2004;62(3B):873-4.

(119) Carey D, Liew S, Emery S. Restorative interventions for HIV facial lipoatrophy. AIDS Rev. 2008;10(2):116-24.

- (120) Kovac S, Pisot V, Trebse R et al. Fifty-one-year survival of a Judet polymethylmethacrylate hip prosthesis. *J Arthroplasty*. 2004;19(5):664-7.
- (121) Sutinen J. Interventions for managing antiretroviral therapy-associated lipoatrophy. *Curr Opin Infect Dis*. 2005; 18(1):25-33.
- (122) Mulhall KJ, Curtin WA, Given HF. Inhibition of polymethylmethacrylate particle-induced monocyte activation and IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  expression by the antioxidant agent N-acetylcysteine. *Acta Orthop Scand*. 2002;73(2):206-12
- (123) Burgess CM. Poly-L-Lactic Acid for Correction of Localized Facial Lipoatrophy in an Otherwise Healthy Young Woman. *Dermatol Surg*. 2009;35(5):881-4.
- (124) Benn P, Sauret-Jackson V, Cartledge J et al. Improvements in cheek volume in lipoatrophic individuals switching away from thymidine nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Med*. 2009;10(6):351-5.
- (125) Martin A, Smith DE, Carr A et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS*. 2004;18(7):1029-36.
- (126) Lin JL, Olson JJ. How to Use Fillers for Facial Rejuvenation. *Review of Ophthalmology*. 2010;17(2):64-8.
- (127) Hornberger J, Rajagopalan R, Shewade A et al. Cost consequences of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS Care*. 2009;21(5):664-71.

## ANEXO A – FORMULÁRIO DE ENCAMINHAMENTO PARA TRATAMENTO DA LF

### FORMULÁRIO DE TRATAMENTO CIRÚRGICO DA LIPODISTROFIA DECORRENTE DA INFECÇÃO PELO HIV E/OU USO DE ANTI- RETROVIRAIS NO DF.

<b>Unidade de acompanhamento:</b>		
<b>Dados pessoais do paciente:</b>		
Nome completo:		
Data de nascimento:		
Nome da mãe		
Cartão SUS:	RG:	CPF:
Endereço:		
Cep:	Cidade:	UF:
Telefone para contato:		
<b>Dados clínicos:</b>		
HMA (infecções oportunistas e uso de ARV):		
Antecedentes pessoais (tabagismo, etilismo, usuário de drogas, cirurgias anteriores,...):		
ARV atual:		
Exames/data (mm/aaaa):		
Hemograma( / )		
Hb:	Ht:	
Contagem de plaquetas ( / ):		
Coagulograma( / ):		
CD4( / ):	CD8( / ):	
Carga Viral( / ):		
Glicemia (		
<b>Procedimento solicitado:</b>		
<input type="checkbox"/> Lipoaspiração de giba	<input type="checkbox"/> Lipoaspiração de parede abdominal	
<input type="checkbox"/> Lipohipertrofia mamária	<input type="checkbox"/> Lipoenxertia de glúteo	
<input type="checkbox"/> Reconstrução de glúteo	<input type="checkbox"/> Lipoenxertia de face	
<input type="checkbox"/> Preenchimento facial com PMMA (APAC)		
<b>Dados do solicitante:</b>		
Médico solicitante:		



## ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. Nome do paciente: .....

R.G.: ..... Data de Nascimento: ...../...../.....

Sexo:  M  F

Endereço: .....

Nº: ..... Bairro: ..... Cidade: .....

CEP: ..... Telefone: (.....) .....

2. Responsável legal: .....

Natureza ( grau de parentesco, tutor, curador, etc. ): .....

R.G.: ..... Data de Nascimento: ...../...../.....

Sexo:  M  F

Endereço: .....

Nº: ..... Bairro: ..... Cidade: .....

CEP: ..... Telefone: (.....) .....

---

#### II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

**1. Título do Protocolo de Pesquisa:** Lipoatrofia facial associada ao HIV/aids: tratamento com polimetilmetacrilato.

**Pesquisadora:** Dra. Flávia Machado Gonçalves Soares

**Cargo/Função:** Médica. Inscrição no CRM/DF nº 12026

**2. Avaliação do Risco da Pesquisa:**

Sem risco  Risco mínimo  Risco médio  Risco baixo  Risco maior

(Probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

### III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU A SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA

#### 1. Justificativa e objetivos da pesquisa:

**2. Procedimentos e propósitos que serão utilizados, incluindo a identificação dos procedimentos experimentais:** Será realizado o tratamento da lipoatrofia facial associada ao HIV/aids com o preenchimento de polimetilmetacrilato, conforme indicação do Ministério da Saúde.

**3. Desconfortos e riscos esperados:** Inchaço e equimose são os efeitos adversos mais comuns, A pesquisadora estará disponível para contato a qualquer tempo pelo telefone (61)99752735.

**4. Benefícios que poderão ser obtidos:** Redução das áreas de lipoatrofia da face com o tratamento proposto.

---

### IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. O indivíduo poderá solicitar a sua saída do protocolo da pesquisa a qualquer momento.

3. É assegurado o sigilo das informações e das anotações. As informações referentes ao estudo são confidenciais e não serão liberadas sem autorização escrita do sujeito da pesquisa ou seu responsável legal.

### V – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pela pesquisadora e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

Brasília,..... de.....de.....

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura e carimbo da pesquisadora

## **ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA IMPLANTE COM PMMA**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PREENCHIMENTO FACIAL COM POLIMETILMETACRILATO**

Eu \_\_\_\_\_ (nome do(a) usuário(a)), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados à aplicação do polimetilmetacrilato, indicado para o tratamento da lipoatrofia facial relacionada aos efeitos adversos da terapia anti-retroviral.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim declaro que: Fui claramente informado que o procedimento a que me submeto pode trazer o seguinte benefício:

- Redução da Lipoatrofia Facial resultante dos efeitos adversos da Terapia Anti-Retroviral.
- Fui também claramente informado a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações e riscos do procedimento:
- Não há estudos sobre o uso deste medicamento durante a gestação, lactação e os riscos para o bebê;
- O implante é permanente e produz resultados imediatos e prolongados;
- Apesar de permanente, outras áreas faciais poderão evoluir para a lipoatrofia devido à continuidade do tratamento com medicamentos anti-retrovirais;
- Poderão ser necessárias mais de uma sessão para a correção total;
- As reações mais comuns são: formação de eritema e edema. Outras reações locais podem incluir: granulomas, pápulas acnéicas, endurecimento e sensação dolorosa. São raros os casos de infecções e necroses teciduais;
- Contra-indicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou qualquer componente da fórmula. Antecedentes alérgicos de qualquer natureza devem ser avaliados;
- O procedimento não poderá ser realizado na vigência de tratamento com anti-coagulantes devido ao risco da formação de hematomas e/ou hemorragias;
- O preenchimento com polimetilmetacrilato deve ser realizado com cautela por ocasião de tratamento precedente com outro material definitivo e/ou desconhecido e em casos de antecedentes de doença auto-imune;

- Em casos de lesões cutâneas em atividade (virais, bacterianas ou fúngicas), o tratamento deverá ser adiado até cura completa;
- Está contra-indicada a realização do procedimento durante a vigência de Infecções Oportunistas;
- Poderá ocorrer um certo desconforto ou sensação dolorosa durante o procedimento, mesmo com a utilização de compressas de gelo e anestésico tópico. Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Usuário \_\_\_\_\_

Documento de identidade \_\_\_\_\_

Sexo: Masculino ( ) Feminino ( ) Idade \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Telefone ( ) \_\_\_\_\_

Responsável legal (quando for o caso) \_\_\_\_\_

Documento de identidade do responsável legal \_\_\_\_\_

Assinatura do usuário ou do responsável legal \_\_\_\_\_

Médico Responsável \_\_\_\_\_ CRM \_\_\_\_\_ UF \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Telefone ( ) \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Assinatura e carimbo do médico \_\_\_\_\_

Local e Data \_\_\_\_\_

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para a realização do procedimento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada em Prontuário Médico e a outra será entregue ao usuário.

**ANEXO D – QUESTIONÁRIO A**

## QUESTIONÁRIO A

Pré- tratamento       Pós-tratamento

1) Sexo:

Fem

Masc

2) Qual a sua renda familiar mensal?

a) até 2 salários mínimos

b) 3 a 5 salários mínimos

c) 5 a 10 salários mínimos

d) + de 10 salários mínimos

3) Encontra-se empregado?

Sim

Não

4) Como você se sente em relação à sua imagem atual?

a) Satisfeito

b) Indiferente

c) Insatisfeito

d) Muito insatisfeito.

5) Qual o grau de satisfação com sua aparência atual?

Indicar de 1 a 10: .....

6) A lipoatrofia facial traz algum impacto em sua vida atualmente?

a) Sim

b) Não

7) Se sim, em quais setores a lipoatrofia facial interfere em sua vida atualmente?

(Marque quantos itens desejar).

a) Relação familiar;

b) Relação com os amigos;

c) Relação sexual;

d) Relações no trabalho;

e) Para conseguir emprego;

f) Outros.

Citar:.....

## ANEXO E – QUESTIONÁRIO HAT-QoL

Questionário HAT-QoL<sup>\*</sup> (HIV/AIDS Targeted Quality of Life)

**INSTRUMENTO DE QUALIDADE DE VIDA DIRECIONADO PARA HIV/AIDS, TRADUZIDO, ADAPTADO E VALIDADO PARA PACIENTES HIV NO BRASIL.**

\*Adaptado de HIV/AIDS-Targeted Quality of Life Instrument  
William C. Holmes, M.D., M.S.C.E., 1999.

### Instruções Importantes

As perguntas neste questionário buscam entender como está a sua vida em diferentes aspectos. Antes de começar a respondê-las, leia as explicações abaixo para entender melhor como abordar dois tipos de perguntas que você encontrará:

#### 1. Você encontrará algumas perguntas voltadas para suas atividades da rotina diária e do trabalho.

Se você tem um emprego ou ocupação, responda essas perguntas pensando sobre as atividades relacionadas a eles. Se você não tem um emprego ou ocupação, responda essas perguntas pensando sobre as atividades que você geralmente faz na maioria dos dias da semana \_ por exemplo, tarefas domésticas ou de outra natureza, atividades escolares ou relacionadas ao trabalho voluntário em uma instituição.

#### 2. Você encontrará algumas questões sobre o seu médico.

Se você geralmente é atendido por uma enfermeira ou um assistente do seu médico, responda essas questões pensando nessa pessoa e não no seu médico propriamente dito.

#### 1. As perguntas a seguir abordam aspectos relacionados ao seu estado e funcionamento geral nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, fiquei satisfeito com a minha atividade física	<input type="checkbox"/>				
b. Nas últimas 4 semanas, senti-me "fisicamente limitado para realizar tarefas domésticas de rotina	<input type="checkbox"/>				
c. Nas últimas 4 semanas, a dor limitou minha capacidade de estar fisicamente ativo	<input type="checkbox"/>				
d. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com a possibilidade de não ser mais capaz de realizar minhas atividades diárias de rotina/trabalho como antes	<input type="checkbox"/>				
e. Nas últimas 4 semanas, senti que ter o HIV tem limitado o volume de trabalho que sou capaz de realizar em minhas atividades diárias de rotina/trabalho	<input type="checkbox"/>				
f. Nas últimas 4 semanas, senti-me muito cansado para atividades sociais	<input type="checkbox"/>				

2. As perguntas a seguir abordam aspectos relativos ao seu contentamento com a vida nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, desfrutei a vida	<input type="checkbox"/>				
b. Nas últimas 4 semanas, senti-me no controle da minha vida	<input type="checkbox"/>				
c. Nas últimas 4 semanas, fiquei satisfeito com o meu nível de atividades sociais	<input type="checkbox"/>				
d. Nas últimas 4 semanas, fiquei contente por ter estado tão saudável	<input type="checkbox"/>				

3. As perguntas a seguir abordam suas preocupações com a saúde nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, não fui capaz de viver do jeito que gostaria por estar muito preocupado com a minha saúde	<input type="checkbox"/>				
b. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com a minha contagem CD4	<input type="checkbox"/>				
c. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com a minha carga viral	<input type="checkbox"/>				
d. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado, pensando em quando morreria	<input type="checkbox"/>				

4. As perguntas a seguir dizem respeito a suas preocupações com aspectos financeiros nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com a possibilidade de ter de viver com uma renda determinada	<input type="checkbox"/>				
b. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado se terei como pagar as minhas contas	<input type="checkbox"/>				
c. Nas últimas 4 semanas, tive muito pouco dinheiro para poder cuidar de mim mesmo do jeito que acho correto	<input type="checkbox"/>				

5. As perguntas a seguir abordam como você se sentiu em relação à medicação para o HIV nas últimas 4 semanas:

Você tomou medicação para o HIV nas últimas 4 semanas?

se NÃO, Vá para Seção 6

se SIM, Continue com a questão 5a

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, tomar meus remédios tem sido um peso	<input type="checkbox"/>				
b. Nas últimas 4 semanas, tomar meus remédios me dificultou levar uma vida normal	<input type="checkbox"/>				
c. Nas últimas 4 semanas, meus remédios têm me causado efeitos colaterais desagradáveis	<input type="checkbox"/>				
d. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com os efeitos que a minha medicação pode ter sobre o meu corpo	<input type="checkbox"/>				
e. Nas últimas 4 semanas, não tive certeza quanto aos motivos que me levam a tomar os remédios	<input type="checkbox"/>				

6. As perguntas a seguir abordam como você se sentiu por ser HIV positivo nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, me arrependi da forma como levei minha vida antes de saber que tinha o HIV	<input type="checkbox"/>				
b. Nas últimas 4 semanas, fiquei zangado com o comportamento de risco e exposição ao HIV que adotei no passado	<input type="checkbox"/>				

7. As perguntas a seguir dizem respeito a suas preocupações em revelar a doença para os outros nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, limitei o que falo para os outros sobre mim mesmo	<input type="checkbox"/>				
b. Nas últimas 4 semanas, tive medo de contar a outras pessoas que eu tenho HIV	<input type="checkbox"/>				
c. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado que minha família descobrisse que eu tenho HIV	<input type="checkbox"/>				
d. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado que as pessoas do meu trabalho ou que participam de minhas atividades do dia-a-dia descobrissem que eu tenho HIV	<input type="checkbox"/>				
e. Nas últimas 4 semanas, fiquei preocupado com a possibilidade de perder minha fonte de renda se outras pessoas descobrirem que eu tenho HIV	<input type="checkbox"/>				

8. As perguntas a seguir abordam como você se sentiu em relação ao seu médico nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Nas últimas 4 semanas, senti que poderia ver meu médico sempre que precisasse ou sentisse necessidade	<input type="checkbox"/>				
b. Nas últimas 4 semanas, senti que meu médico me consulta ao tomar decisões sobre o meu tratamento	<input type="checkbox"/>				
c. Nas últimas 4 semanas, senti que meu médico se importa comigo	<input type="checkbox"/>				

9. As perguntas a seguir abordam sua atividade sexual nas últimas 4 semanas:

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Parte do tempo	Pouco tempo	Nunca
Nas últimas 4 semanas, foi difícil ficar sexualmente excitado	<input type="checkbox"/>				
b. Nas últimas 4 semanas, foi difícil chegar ao orgasmo	<input type="checkbox"/>				

Obrigado por completar este questionário.

Se você tiver qualquer dúvida, não hesite em falar com a pessoa que lhe deu o questionário ou com o seu médico.

Mais uma vez, muito obrigado

**ANEXO F – TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA FOTOS E PUBLICAÇÃO DE  
IMAGENS****TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA REGISTRO FOTOGRÁFICO  
(FOTO)**

Eu,....., autorizo a realização de registros fotográficos durante o meu tratamento da lipoatrofia facial com polimetilmetacrilato (PMMA). Concordo com o uso das minhas imagens para fins científicos, inclusive para publicação em revistas científicas. Estou ciente que será mantido o sigilo dos meus dados e que, a qualquer momento, posso desautorizar o uso das minhas imagens.

.....  
Local e Data

.....  
Assinatura do paciente

.....  
Assinatura da pesquisadora

**ANEXO G – QUESTIONÁRIO B**

## QUESTIONÁRIO B

1) Qual o seu grau de satisfação em relação aos resultados alcançados com o tratamento da lipoatrofia facial?

- a) Muito satisfeito.
- b) Satisfeito
- c) Indiferente
- d) Insatisfeito
- e) Muito insatisfeito

2) Indique, de 0 a 10, o grau de satisfação com o tratamento realizado: .....

3) O tratamento da lipoatrofia facial causou algum impacto em sua vida?

- a) Não
- b) Sim. Qual?.....

4) Se sim, qual o grau de impacto do tratamento da lipoatrofia facial na sua vida?

- a) muito impactante
- b) impactante
- c) indiferente
- d) pouco impactante
- e) nada impactante

5) Você indicaria esse tratamento a um amigo que apresentasse o problema da lipoatrofia facial?

- a) Sim
- b) Não

6) Indique, de 0 a 10, o grau de dor ou desconforto apresentado na aplicação do preenchimento:.....

7) Quais as dificuldades apresentadas no decorrer do tratamento:

- a) dor
- b) necessidade de mais de uma sessão
- c) inchaço
- d) hematomas
- e) outras dificuldades. Citar .....

8) Citar todos os problemas, dificuldades e complicações que porventura ocorreram no decorrer do tratamento:

.....  
.....

9) Sentiu melhora em algum dos itens abaixo após o tratamento?

- a) Relacionamento com a família
- b) Relacionamento com os amigos
- c) Relacionamento com o/a parceiro(a)
- d) Relacionamento Sexual
- e) Qualidade do sono
- f) Apetite
- g) Desempenho no trabalho
- h) Disposição para atividades físicas
- i) Outros. Citar .....

## ANEXO H – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



## PARECER Nº 140/2009

**PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 147/09 – Lipodistrofia facial em pacientes com HIV/AIDS: Implante com polimetilmetacrilato,**

**Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.**

**Área Temática Especial:** Grupo III (não pertencente à área temática especial),  
Ciências da Saúde;

**Validade do Parecer:** 29/06/2011

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 29 de junho de 2009.

Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
Coordenadora

Ângela Maria/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br  
SMHN - Q.501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904