

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

LORENA GOMES CUNHA LANA

LIPODISTROFIA ENTRE PACIENTES INFECTADOS PELO HIV EM TRATAMENTO  
ANTIRRETROVIRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

BELO HORIZONTE  
2014

LORENA GOMES CUNHA LANA

LIPODISTROFIA ENTRE PACIENTES INFECTADOS PELO HIV EM TRATAMENTO  
ANTIRRETROVIRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica (PPGMAF) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Medicamento e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos em populações.

Orientadora: Profa. Dra Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Co-Orientadora: Profa. Dra Daniela Rezende Garcia Junqueira

Belo Horizonte  
2014

**Aos meus pais,**

**Pelo apoio, amor  
incondicional e por não  
medirem esforços para a  
realização dos meus  
sonhos...**

## AGRADECIMENTO

À Cristiane pela orientação, paciência e auxílio, tornando este trabalho possível.

À Dani pela disponibilidade, incentivo e dedicação na condução desse estudo.

Ao Edson pela oportunidade de fazer parte do Cemed e por sua disponibilidade em responder minhas dúvidas...

Aos colegas do Cemed pelos momentos de descontração...

À Mari e a Débora pela auxílio na realização desse trabalho...

Aos meus pais, João e Marilac, pelo incentivo e apoio que sempre demonstraram em todos os momentos da minha vida...

À Ana Paula, que sempre me confortou nos momentos de preocupação...

À Kátia pelo carinho...

À Mileyde pelo amor incondicional...

À Ana Flávia pela amizade e apoio em todos os momentos da minha vida...

À Lorena e Carol por estarem sempre ao meu lado nos momentos em que precisei.

Ao Daniel pelo incentivo e carinho...

Aos amigos da Farmácia pela cumplicidade...

À minha família e amigos, pela compreensão nos momentos de ausência.

“O maior inimigo do  
conhecimento não é  
ignorância, mas a  
ilusão do  
conhecimento”  
Stephen Hawking

## RESUMO

A lipodistrofia é uma importante reação adversa ao uso prolongado da terapia antirretroviral (ARV). Objetivando descrever a ocorrência de lipodistrofia em pacientes HIV positivo expostos a terapia ARV, foi realizada uma revisão sistemática da literatura de estudos observacionais. Uma busca sensível foi realizada em cinco bases de dados (MEDLINE, CINAHL, LILACS, EMBASE e *International Pharmaceutical Abstracts*) até junho de 2014. Foram elegíveis estudos observacionais que investigaram a ocorrência de lipodistrofia como desfecho primário ou secundário comparando pacientes com infecção por HIV em diferentes esquemas antirretrovirais, por pelo menos seis meses. A principal medida de análise foi a frequência (incidência e prevalência) de lipodistrofia, contudo os desfechos relatados como lipoatrofia ou lipohipertofia também foram considerados.

Foram incluídos 20 estudos na revisão sistemática, sendo 12 transversais e oito prospectivos. Dezesesseis (80%) estudos forneceram detalhamento sobre a definição de lipodistrofia, informando as localizações anatômicas, e quatro (20%) registraram o desfecho de maneira inespecífica. De maneira geral, todos os estudos que avaliaram o desfecho lipodistrofia investigaram alterações morfológicas nas regiões do abdômen, face e membros, incluindo ou não outras regiões anatômicas. Alguns estudos consideraram também a gravidade do desfecho. O método de diagnóstico variou entre os estudos e alguns empregaram mais de um método (n=4; 20%), sendo o mais utilizado a avaliação conjunta do médico e paciente (n=9; 45%).

Considerando os desfechos de uma maneira geral segundo a nomenclatura relatada nos estudos primários, os resultados demonstram que a prevalência de lipodistrofia variou de 11,7% a 67,8%, sendo o fenótipo mais prevalente a lipodistrofia mista (39,9%). A incidência de lipodistrofia variou de 8,1% a 52,0%. A prevalência pontual da lipodistrofia foi menos heterogênea que a de incidência. A prevalência relatada nos estudos incluídos concentra-se entre 58,3% a 60,1%, o que parece estar relacionado a

algumas semelhanças nas definições dos desfechos empregadas, uma vez os métodos de diagnóstico são diversos.

A ocorrência do desfecho foi principalmente investigada em relação a exposição comparativa entre expostos e não expostos a inibidores de protease (IP) (n=4; 26,7%) e a zidovudina versus estavudina (n=4, 26,7%). As associações entre lipodistrofia e a terapia ARV mais investigadas correspondem as classes e medicamentos antirretrovirais que são considerados os principais fatores de risco na literatura atual. Essa observação podia ser antecipada, pois os IP e os inibidores da transcriptase reversa análogos de timina já foram prescritos como parte da primeira linha de tratamento ARV em diversos países.

Atualmente, os conhecimentos disponíveis sobre os fatores de risco para ocorrência de lipodistrofia são provenientes de estudos que avaliaram desfechos diferentes. Conclui-se que a associação entre lipodistrofia e determinados medicamentos deve ser avaliada com cautela já que as limitações das pesquisas disponíveis impossibilitam tal análise, essencialmente por não estudarem de forma uniforme uma mesma condição clínica. Adicionalmente, essas limitações nos estudos primários impossibilitaram avaliar comparativamente os resultados dos determinantes de risco relatados. Nessa perspectiva, é urgente a realização de pesquisas que suportem o desenvolvimento da definição precisa de lipodistrofia, o que contribuirá para a padronização de um método diagnóstico e a determinação dos fatores de risco.

**Palavras chaves:** lipodistrofia, terapia antirretroviral, HIV, reação adversa, revisão sistemática.

## ABSTRACT

Lipodystrophy is a major adverse reaction to prolonged use of antiretroviral therapy (ART). Aiming to describe the occurrence of lipodystrophy among HIV-infected patients exposed to ART, a systematic review of the literature of observational studies was carried out. A sensitive search was performed on five databases (MEDLINE, CINAHL, LILACS, EMBASE e International Pharmaceutical Abstracts) until June, 2014. Observational studies investigating the occurrence of lipodystrophy as primary or secondary outcome and comparing HIV-infected patients on different ART during at least six months were considered eligible. The main measure of occurrence was the frequency (incidence and prevalence) of lipodystrophy. In addition, lipoatrophy and lipohypertrophy were also considered for analysis.

Altogether, 20 studies were included in the systematic review - 12 cross-sectional and eight prospective studies. Sixteen (80%) of the studies provided detailed information on the definition of lipodystrophy, describing the anatomical sites and four (20%) reported the outcome in vague and unspecific terms. In general, all the studies evaluating the outcome lipodystrophy investigated morphological alterations in the abdomen, face and members, including or not other anatomical sites. Some studies additionally took into account the severity of the outcome. The diagnostic method varied among the studies (n=4; 20%), being the concomitant evaluation of the physician and the patient the most used (n=9; 45%).

Considering the outcomes in general and according to the reported nomenclature in the primary studies, the results demonstrated that the prevalence of lipodystrophy ranged between 11.7% a 67.8% and the most prevalent phenotype was mixed lipodystrophy (39.9%). The incidence of lipodystrophy ranged between 8.1% and 52.0%. The punctual prevalence of lipodystrophy was less heterogeneous than the incidence. The prevalence reported in the included studies was concentrated around 58.3% and 60.1%, and this seems to be related to some similarities in the employed outcome definitions, since the diagnostic methods were diverse.



The occurrence of the outcome was mainly investigated in relation to comparative exposures between exposed and non-exposed to protease inhibitors (PI) (n=4; 26.7%) and between zidovudine and stavudine (n=4; 26.7%). The associations between lipodystrophy and ART most investigated correspond to the antiretroviral classes and antiretroviral drugs considered main risk factors for lipodystrophy in the current literature. This observation would be anticipated since PI and the thymidine nucleoside *analogue* reverse transcriptase inhibitors had been prescribed as first- line ART regimens in several countries.

Currently, the available knowledge concerning the risk factors associated with the occurrence of lipodystrophy is originated from studies evaluating different outcomes. In conclusion, the assessment of the association between lipodystrophy and specific antiretroviral drugs should be carefully evaluated as limitations of the available studies make this analysis impossible, essentially because they are not evaluating uniformly the same clinical condition. Moreover, these limitations precluded the comparative evaluation of the reported risk determinants. In view of this, it is imperative to carry out studies focusing on the precise lipodystrophy definition, contributing to the standardization of a diagnostic method and to the determination of risk factors.

**Keywords:** lipodystrophy, antiretroviral therapy, HIV, adverse drug reaction, systematic review.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Descrição dos fenótipos de lipodistrofia.....	53
Figura 2	Fluxograma de seleção dos estudos.....	54
Figura 3	Forest plot sumarizando comparações indiretas da prevalência estimada para lipodistrofia a partir de diferentes definições de caso.....	67
Figura 4	Forest plot sumarizando comparações indiretas da prevalência estimada para lipoatrofia a partir de diferentes definições de caso.....	68
Figura 5	Forest plot sumarizando comparações indiretas da incidência estimada para lipodistrofia a partir de diferentes definições de caso.....	69
Figura 6	<i>Forest plot</i> sumarizando comparações indiretas da incidência estimada para lipoatrofia a partir de diferentes definições de caso.....	70
Tabela 1	Estratégias de busca realizadas nas bases de dados eletrônicas.....	52
Tabela 2	Avaliação dos domínios de risco de viés nos estudos incluídos.....	55
Tabela 3	Informações sobre a utilização de terapia ARV entre pacientes HIV positivo com e sem lipodistrofia.....	56
Tabela 4	Descrição das características relacionadas ao desfecho de acordo com estudos incluídos.....	59
Tabela 5	Domínios reportados nas definições dos desfechos nos estudos incluídos...	66

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IP	Inibidores de protease
ITRN	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
NOS	The Newcastle-Ottawa Scale
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
PPGMAF	Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
2. Considerações iniciais.....	14
3. Objetivos.....	18
4. Artigo 1.....	19
5. Artigo 2.....	26
6. Considerações finais.....	71
7. Referências bibliográficas.....	72
8. Apêndice.....	75
Apêndice A – Formulário de extração de dados para estudos prospectivos.....	76
Apêndice B – critérios para avaliação do risco de viés em estudos incluídos.....	87
Apêndice C – Justificativas para exclusão dos estudos considerados potencialmente relevantes.....	88
Apêndice D - Características sócio-demográficas e clínicas dos participantes incluídos nos estudos transversais.....	132
Apêndice E - Características sócio-demográficas e clínicas dos participantes incluídos nos estudos prospectivos.....	134

## **1. INTRODUÇÃO**

Esta dissertação está inserida na linha de pesquisa intitulada Medicamentos em Populações do Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica (PPGMAF) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A pesquisa desenvolvida é baseada na relevância das reações adversas ao uso prolongado da terapia antirretroviral (ARV), investigando especificamente a lipodistrofia.

O presente trabalho, uma revisão sistemática da literatura, foi desenvolvido para descrever a ocorrência da lipodistrofia entre pacientes infectados pelo HIV, em uso atual ou anterior (1) e terapia ARV, de acordo com a definição do desfecho e método diagnóstico. A dissertação é apresentada no formato de dois artigos científicos. As considerações iniciais apresentam uma contextualização da ocorrência da lipodistrofia associada à terapia ARV. O artigo 1 consiste do plano metodológico do trabalho e foi publicado em periódico científico. O artigo 2 apresenta e discute os resultados da revisão sistemática. As considerações finais realizam uma apreciação dos resultados e os futuros desafios para o manejo da lipodistrofia.

## 2. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) foi descrita primeiramente nos Estados Unidos da América em 1981 (2) e o primeiro caso no Brasil foi registrado em 1982(1). Após alguns anos, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) passou a ser reportado mundialmente, tornando-se uma pandemia em saúde. No período inicial da epidemia, a maioria dos pacientes progredia para um estado de completa destruição do sistema imunológico(3). Assim, a sobrevida média após o diagnóstico da aids era apenas de algumas semanas ou meses e a assistência ao paciente limitava-se ao tratamento das infecções oportunistas e dos cânceres relacionados à aids (4, 5).

Em 1987, a zidovudina, medicamento antirretroviral da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), foi aprovada para o tratamento da infecção por HIV (6). Com a introdução da terapia antirretroviral (ARV), e principalmente após 1996 com o advento da terapia antirretroviral altamente ativa (TARV) (no inglês, *highly active antiretroviral therapy* - HAART) que incluía esquemas de antirretrovirais das classes dos ITRN, inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) e inibidores de protease (IP), foi possível induzir uma redução substancial da carga viral nos pacientes infectados e aumento na contagem de linfócitos T CD4 . Estima-se que houve uma redução inicial de 70% da mortalidade e de 80% na incidência de doenças oportunistas em pacientes HIV positivo em uso da TARV (7), resultando em uma expectativa de vida próxima à da população geral.

Atualmente, o arsenal terapêutico antirretroviral é composto por seis classes de medicamentos: ITRN, ITRNN, IP, inibidores de fusão, inibidores da integrase e antagonista do co-receptor de quimiocina C-C tipo 5. A combinação de medicamentos dessas classes atua em diferentes alvos vulneráveis do ciclo de reprodução do HIV e suprime a sua replicação. Contudo, para garantir a efetividade da TARV é necessário que o paciente utilize os medicamentos regularmente, de forma contínua, e por tempo prolongado(8).

Devido ao aumento da sobrevivência dos pacientes HIV positivo após a introdução da TARV, os efeitos indesejáveis decorrentes do uso prolongado dessa terapia assumiram significativa relevância clínica e epidemiológica. A redução da mortalidade por aids e doenças infecciosas oportunistas foi acompanhada por um aumento nas taxas de morbi-mortalidade devido a causas não relacionadas diretamente ao HIV, como as reações adversas aos medicamentos antirretrovirais. Dentre essas reações, destacam-se as dislipidemias, diabetes mellitus, síndrome metabólica, hipertensão arterial e lipodistrofia (9).

Com o uso rotineiro dos IP, pesquisas começaram a relatar o aparecimento de modificações na distribuição de gordura corporal dos pacientes HIV positivo. O termo "lipodistrofia" associada ao tratamento do HIV/aids originou-se de dois estudos, um publicado no final de 1997 e outro no início de 1998, que descreviam a perda de gordura subcutânea da face e de extremidades em pacientes infectados por HIV tratados com IP, que lembrava a rara síndrome de lipodistrofia congênita e adquirida, descrita na população geral (10, 11). A partir desse período, outros estudos descreveram o acúmulo diferencial de gordura em pacientes HIV positivo que utilizavam combinações de antirretrovirais (12-14).

A lipodistrofia está relacionada a alterações na distribuição de gordura corporal, entretanto, até o momento, não há uma definição objetiva e padronizada para essa reação adversa que possa ser utilizada de forma prática por profissionais de saúde e pesquisadores. A sua ocorrência está associada a um impacto psicossocial negativo, que contribui para baixa adesão à TARV e diminuição da qualidade de vida dos pacientes. Muitos deles desenvolvem baixa autoestima, ansiedade, depressão e, inclusive, isolamento social (15).

A fisiopatologia da lipodistrofia não está completamente elucidada, mas evidências apontam que sua origem é multifatorial, incluindo fatores dependentes do paciente, da infecção pelo HIV e da TARV (16, 17). Entretanto, as alterações morfológicas são diagnosticadas principalmente em pacientes HIV positivo expostos à TARV (18), e por

isso à terapia é considerada como principal fator de risco para a sua ocorrência. A perda de gordura periférica (lipoatrofia) ocorre mais frequentemente em pacientes do sexo masculino, com baixo índice de massa corporal (IMC) e em uso de ITRN. Todavia, o acúmulo de gordura corporal (lipohipertrofia) parece estar associado ao sexo feminino, alto IMC, viremia plasmática baixa, hipertrigliceridemia e ao uso de IP (19).

Nos primeiros anos do uso da TARV, acreditou-se que as alterações da distribuição de gordura corporal e as mudanças metabólicas resultassem apenas da exposição à IP (20, 21). Todavia, em 1999, foi verificado que as alterações também aconteciam em pacientes que não faziam uso de IP (22). Existem evidências de que pacientes em uso de ITRN, especialmente a estavudina, têm maior risco de desenvolver lipoatrofia (16). Os IP podem atuar sinergicamente com os ITRN, mas seu uso isolado não parece levar à perda de gordura. Evidências indicam ainda a associação dos IP à lipohipertrofia. Existem algumas hipóteses para explicar a patogênese da lipodistrofia, sendo a mais difundida relacionada com a toxicidade mitocondrial e alteração da diferenciação dos adipócitos induzidas pela TARV (23).

Os ITRN são inibidores da gama polimerase, enzima necessária para replicação do DNA mitocondrial. A toxicidade mitocondrial associada a essa classe, principalmente aos análogos de timina (estavudina e zidovudina), está relacionada à sua capacidade de induzir a depleção do DNA mitocondrial, interferindo na adipogênese, na lipogênese e acarretando em aumento do estresse oxidativo. Os IP, provavelmente por reduzirem a expressão dos marcadores associados à diferenciação de adipócitos e por causarem lipólise, comprometem o armazenamento de gordura e liberam lipídeos. A exacerbação da hiperlipidemia secundária contribui para redistribuição de gordura (24).

Os ITRN análogos de timina - estavudina e zidovudina- já foram incluídos na linha da TARV preferencial na maioria dos países e a exposição a eles foi relacionada à ocorrência de lipodistrofia na população HIV positiva. Conseqüentemente, os análogos de timina foram excluídos dos esquemas de TARV preferenciais nos países



desenvolvidos, mas a zidovudina ainda faz parte de esquemas terapêuticos “alternativos” (25) (p. ex: Espanha (26)) e “aceitáveis” (p. ex. EUA (27)) em alguns desses países. Contudo, nos demais países a zidovudina ainda faz parte do esquema de tratamento preferencial (p. ex. Argentina (28) e Moçambique (29)), alternativo (p. ex Brasil (30)) ou aceitável (p. ex. México (31)). Sendo assim, a zidovudina, um análogo de timina, continua sendo utilizado como uma alternativa terapêutica, principalmente por apresentar custo inferior em comparação aos demais antirretrovirais, além do fato de que as patentes desse medicamento já expirou.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existem cerca de 35,3 milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo, sendo que dois terços desses casos ocorrem na África Subsaariana(32). Portanto, é possível que os ITRN análogos de timina ainda sejam uma opção terapêutica importante, uma vez que são utilizados na região com maior ocorrência de infecção por HIV.

Atualmente, as evidências apontam para o uso precoce da TARV independente da contagem de células T CD4 (18). Assim, é esperado maior tempo de exposição aos medicamentos antirretrovirais, elevando portanto o risco para o desenvolvimento de reações adversas. Portanto, a questão referente as reações adversas da TARV é tema cada vez mais relevante devido a necessidade da sua manutenção por tempo indeterminado para que os benefícios clínicos sejam alcançados (8). É necessário que haja informações concisas sobre a ocorrência da lipodistrofia para que possam ser adotadas decisões efetivamente baseadas na análise dos riscos e benefícios da exposição aos medicamentos antirretrovirais.

### **3. OBJETIVO**

#### ***Objetivo Geral***

Realizar uma revisão sistemática da literatura, a partir de estudos epidemiológicos observacionais, para descrever a ocorrência da lipodistrofia entre pacientes infectados pelo HIV em uso atual ou anterior de terapia ARV.

#### ***Objetivos Específicos***

- Compilar estimativas de morbidade de lipodistrofia, lipohipertrofia e lipoatrofia em pacientes HIV positivo em tratamento antirretroviral de acordo com as definições do desfecho e métodos de diagnóstico.
- Descrever os diferentes métodos e critérios diagnósticos utilizados na definição de caso da lipodistrofia nos estudos primários.

#### **4. ARTIGO 1: ARTIGO 1: Lipodistrofia entre pacientes infectados por HIV em tratamento antirretroviral: protocolo de revisão sistemática**

Esse artigo descreve os métodos planejados para a realização da revisão sistemática da literatura objetivando avaliar a ocorrência da lipodistrofia entre pacientes infectados pelo HIV em uso atual ou anterior de terapia ARV descrita em estudos epidemiológicos observacionais.

A intenção de produzir e publicar o protocolo do estudo está em concordância com padrões metodológicos preconizados para a preparação de revisões sistemáticas e pretende, principalmente, reduzir o impacto de vieses relacionados aos autores-revisores, promover transparência sobre o método empregado, além de permitir uma revisão por pares do método planejado.

O artigo foi publicado no periódico científico BMJ Open:

Lana LGC, Junqueira DRG, Perini E, Menezes de Pádua, CAM. Lipodystrophy among patients with HIV infection on antiretroviral therapy: a systematic review protocol. BMJ Open 2014; 4:e004088. doi:10.1136/bmjopen-2013-004088.

# Lipodystrophy among patients with HIV infection on antiretroviral therapy: a systematic review protocol

Lorena Gomes Cunha Lana,<sup>1</sup> Daniela Rezende Garcia Junqueira,<sup>1,2,3</sup> Edson Perini,<sup>1</sup> Cristiane Menezes de Pádua<sup>1</sup>

To cite: Lana LGC, Junqueira DRG, Perini E, et al. Lipodystrophy among related diagnoses, such as antiretrovirals, has

patients with HIV infection on antiretroviral therapy: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2014;4:e004088. doi:10.1136/bmjopen-2013-004088

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004088>).

Received 24 September 2013  
Revised 3 February 2014  
Accepted 10 February 2014

## ABSTRACT

**Introduction:** Lipodystrophy is a frequent and disfiguring adverse effect of antiretroviral therapy (ART)

Social, Faculdade de Farmácia, Centro de Estudos do Medicamento (Cemed), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil  
<sup>2</sup>Faculty of Health Sciences, The University of Sydney, Sydney, Australia  
<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Uniso, Sorocaba, São Paulo, Brazil

### Correspondence to

Professor Cristiane Menezes de Pádua;  
[campadua@farmacia.ufmg.br](mailto:campadua@farmacia.ufmg.br)

increase in non-AIDS-

as adverse reactions to

in patients with HIV. It affects the quality of life of the patient and adherence to treatment, and generates new needs for comprehensive healthcare services. The aim of this study will be to conduct a systematic review of the literature from observational studies and describe lipodystrophy among patients with HIV infection during current or previous use of ART.

**Methods and analysis:** A systematic review of observational studies published in MEDLINE, CINAHL, LILACS, EMBASE and International Pharmaceutical Abstracts will be carried out. Citations of included studies will be checked to identify additional studies not identified in the electronic searches. It will include any observational study that considered lipodystrophy as the primary or secondary outcome and that had enrolled adolescent and adult patients with HIV infection who were on current or previous ART for at least 6 months. Data extraction and analysis will be performed independently by two reviewers. The extracted data will be discussed, decisions documented and, where necessary, the authors of the studies will be contacted for clarification. Measures of frequency, prevalence and incidence of lipodystrophy will be stratified according to definition, method of diagnosis and risk factors of the outcome.

**Ethics and dissemination:** Ethics is not required given this is a protocol for a systematic review.

<sup>1</sup>Departamento de Farmácia

The findings of this study will be widely disseminated through peer-reviewed publications and conference presentations. Updates of the review will be conducted to inform and guide healthcare practice. Protocol registration: PROSPERO—42013005450.

## INTRODUCTION

The benefits achieved with the highly active antiretroviral therapy (HAART), introduced in the late 1990s for the treatment of HIV infection, are unquestionable. The decrease in AIDS mortality has been attributed mainly to the reduction in AIDS-related comorbidity and opportunistic infections. However, the

afforded HIV infection the characteristic of a chronic degenerative disease.<sup>1,3</sup>

At the beginning of antiretroviral treatment, adverse events tend to be common and of mild to moderate relevance.<sup>4</sup> During the treatment course, adverse events become less frequent. However, late adverse events are more complex and lead to stigmatising conditions, affecting the quality of life of patients and their adherence to antiretroviral therapy (ART)<sup>5,6</sup> thus generating new needs for comprehensive healthcare services.<sup>7</sup>

Morphological alterations caused by abnormalities in body fat distribution (lipodystrophy) are caused by the interaction of multiple factors such as ART, genetic predisposition of the patient, environmental factors and HIV infection.<sup>8,9</sup> However, epidemiological studies<sup>10,11</sup> have demonstrated a strong causal relationship between ART and lipodystrophy. Thus, lipodystrophy is considered an adverse effect of ART, and it is a public health issue of great relevance, since it is associated with insulin resistance, diabetes mellitus and dyslipidaemia—known risk factors for cardiovascular disease.<sup>12</sup> Lipodystrophy is characterised by fat accumulation (hypertrophy) in one or more anatomical sites (eg, abdomen, dorsocervical spine, breasts) or fat loss (atrophy) mainly on the face, buttocks and extremities or mixed lipodystrophy (combination of lipoatrophy and lipohypertrophy).<sup>13</sup> The long-term use of ART, the use of regimens containing a nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor (particularly stavudine) and a protease inhibitor, older age, gender and duration of HIV infection have been described as the main risk factors for lipodystrophy.<sup>12,13</sup>

The number of published observational studies of lipodystrophy has grown markedly in the past few years. Studies indicate that



the prevalence of lipodystrophy in patients with HIV infection on ART ranges from 11% to 83%.<sup>14</sup> Nevertheless, these findings are derived from different definitions of lipodystrophy, as well as distinct selection criteria and follow-up of the study population. Owing to this variability, it is important to stratify the information available about estimates of morbidity and risk factors of lipodystrophy in regard to the different methods and criteria diagnosis employed, population characteristics and types of study designs. A systematic review of published studies may assist in clinical decisions and in public health actions, contributing to the best adherence to ART. In addition, this study will contribute to the improvement of a standardised definition for this important adverse drug reaction which significantly impacts treatment and quality of life of patients who are HIV positive.

## OBJECTIVES

Our aim is to describe lipodystrophy among patients with HIV infection in the current or previous use of ART through the development of a systematic review of observational studies.

## METHODS AND ANALYSIS

This will be a systematic review focused on an adverse drug reaction of ART. Data collection, analysis, presentation and interpretation of results will be performed based on standard guidelines for systematic review of adverse effect of healthcare interventions.<sup>15,16</sup>

### Criteria for considering studies for this review

#### Types of studies

Observational studies irrespective of language and publication status, comparing patients with HIV infection on different antiretroviral regimens irrespective of the number of participants in each arm.

#### Types of participants

Adolescent and adult patients with HIV infection on current or previous ART use for at least 6 months.

#### Types of interventions

Observational studies investigating the occurrence of lipodystrophy as the primary or secondary outcome.

#### Types of outcome measures

The diagnosis of lipodystrophy performed by clinical evaluation and/or by self-report of patient, confirmed or not by other techniques, characterised by at least one of the alterations as follows.<sup>13</sup>

#### Lipohypertrophy

- ▶ Abdominal obesity;
- ▶ Breast hypertrophy in women;
- ▶ Increased fat side of the neck;
- ▶ Increased fat back of the neck;
- ▶ Dorsocervical and suprapubic lipomas.

#### Lipoatrophy

- ▶ Fat loss in the face;
- ▶ Fat loss in the buttocks;
- ▶ Fat loss from legs;
- ▶ Fat loss in the arms;
- ▶ Disclosure of veins in the muscles of the upper and lower limbs.

#### Mixed lipodystrophy

- ▶ Combination of lipoatrophy and lipohypertrophy.

## Search methods for identification of studies

### Electronic searches

A computerised search will be conducted of MEDLINE, CINAHL, LILACS, EMBASE and International Pharmaceutical Abstracts, using a search strategy combining free terms and indexing terms. The search strategy can be found in [box 1](#).

### Searching other resources

Citations of included studies will be checked to identify additional studies not identified in the electronic search.

## Data collection and analysis

### Selection of studies

The selection of articles to be assessed in this review includes two steps. In the first stage, information from titles and abstracts will be screened for exclusion of non-relevant retrieved papers. The potentially relevant articles will be read in full by two independent reviewers and cases of disagreement will be resolved by consensus. The selection process will be carried out according to the criteria for inclusion mentioned previously.

### Data extraction and management

Two reviewers will independently extract data from included trials and cases of disagreement will be resolved by consensus. Extracted data will be discussed, decisions documented, and when necessary, the authors

### Box 1 Search strategy by MEDLINE

#### MEDLINE (via OVIDsp)

- ▶ exp Lipid Metabolism Disorders
- ▶ exp Body Fat Distribution
- ▶ lipoatrophy.mp.
- ▶ lipohypertrophy.mp.
- ▶ Lipodystrophy.mp.
- ▶ 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- ▶ exp HIV Infection
- ▶ exp Anti-Retroviral Agents
- ▶ Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors.mp. ▶
- ▶ Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors.mp. ▶
- ▶ Protease Inhibitors.mp.
- ▶ Integrase Inhibitors.mp. ▶
- ▶ Fusion Inhibitors.mp. ▶
- ▶ Ccr5.mp.
- ▶ 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14.
- ▶ 6 and 15.

of the studies will be contacted for clarification. The reasons for excluding studies from the review will be documented. The following data will be extracted, checked and recorded.

- ▶ Characteristics of studies
  - Objective
  - Design
  - Year and country of study
  - Duration of study or follow-up
  - Source population
  - Sample size
  - Number of participants in each group monitoring
  - Losses to follow-up and/or reasons for non-participation (if applicable)
- ▶ Baseline characteristics of the study population
  - Age
  - Age at the time of HIV infection
  - Number of naïve enrolled patients
  - Number of non-naïve enrolled patients
  - Duration of HIV infection
  - HIV risk factors
  - Log HIV RNA level
  - CD4—positive lymphocyte count
  - AIDS category (A, B, C)
  - Sex
  - Duration of ART
  - Type of current and prior ART
  - Fasting glucose level
  - Total cholesterol
  - Low density lipoprotein (LDL)
  - Triglycerides level
  - Metabolic syndrome
  - Family history of diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular events and dyslipidaemia
  - Comorbidity (hepatitis C, tuberculosis, etc)
  - Consumption of alcohol, tobacco and other drugs
- ▶ Characteristics of lipodystrophy
  - Lipodystrophy definitions
  - Diagnostic criteria of lipodystrophy
  - Judgement of causality of lipodystrophy
  - Judgement of severity of lipodystrophy
  - Number of patients with lipodystrophy
  - Age at diagnosis of lipodystrophy
  - Occurrence of lipodystrophy according to antiretroviral regimen
    - Anthropometric characteristics (height, weight, body mass index, waist circumference, waist/hip ratio and percentage of body fat) at diagnosis of lipodystrophy.

#### Assessment of risk of bias in included studies

Owing to the absence of a validated instrument to assess the quality of observational studies of adverse drug reactions, there will be developed a checklist specifically for this review. This tool will be prepared based on the Guideline of the Cochrane Collaboration for non-randomised studies.<sup>12</sup> Two reviewers will assess independently the quality of eligible studies. Disagreements

will be resolved by discussion and, when necessary, with the participation of a third reviewer.

#### Measuring the effect

The primary analysis will measure the frequency of occurrence of lipodystrophy, prevalence and incidence. The extraction of data of occurrence of the adverse reaction will be carried out in accordance with the study design. Thus, according to the methodological design of the included studies, it will be extracted measures of incidence or prevalence. Moreover, due to lack of standard diagnostic criteria for this adverse drug reaction, the different outcome measures reported in the included studies will be considered. Data on risk factors associated with lipodystrophy will also be extracted.

#### Dealing with missing data

Data assumed to be 'missing at random' may not be important and will be ignored. Data assumed to be 'not missing at random' will require contact with the original author to request the missing data and it will be carried out whenever possible.

#### Assessment of heterogeneity and sensitivity analysis

These analyses will be performed separately for each type of study design. Heterogeneity in the results will be graphically inspected and evaluated by means of  $\chi^2$  test and  $I^2$  test. Sensitivity analysis will be explored through stratification by subgroups defined according to the type of outcome, diagnostic criteria and quality of studies.

#### Risk assessment of publication bias

The graphical funnel plot<sup>17</sup> will be used to investigate the presence of publication bias in the studies included in the review.

#### Data synthesis and subgroup analysis

We will present estimates on the occurrence, prevalence and incidence of lipodystrophy, according to study design, diagnosis criteria, type of outcome (lipoatrophy, lipohypertrophy and mixed form) and clinical and socio-demographic variables. A meta-analysis of the morbidity outcomes will be performed whenever appropriate. If applicable, the following subgroups will be analysed:

- ▶ Frequency of lipodystrophy according to duration of HIV infection;
- ▶ Frequency of lipodystrophy according to ART regimen;
- ▶ Frequency of lipodystrophy according to duration of ART;
- ▶ Frequency of lipodystrophy according to risk factors.

#### DISSEMINATION

The findings of this study will be disseminated through peer-reviewed publications and conference presentations. Updates of the review will be conducted to inform and guide healthcare practice.



of the studies will be contacted for clarification. The reasons for excluding studies from the review will be documented. The following data will be extracted, checked and recorded.

- ▶ Characteristics of studies
  - Objective
  - Design
  - Year and country of study
  - Duration of study or follow-up
  - Source population
  - Sample size
  - Number of participants in each group monitoring
  - Losses to follow-up and/or reasons for non-participation (if applicable)
- ▶ Baseline characteristics of the study population
  - Age
  - Age at the time of HIV infection
  - Number of naïve enrolled patients
  - Number of non-naïve enrolled patients
  - Duration of HIV infection
  - HIV risk factors
  - Log HIV RNA level
  - CD4—positive lymphocyte count
  - AIDS category (A, B, C)
  - Sex
  - Duration of ART
  - Type of current and prior ART
  - Fasting glucose level
  - Total cholesterol
  - Low density lipoprotein (LDL)
  - Triglycerides level
  - Metabolic syndrome
  - Family history of diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular events and dyslipidaemia
  - Comorbidity (hepatitis C, tuberculosis, etc)
  - Consumption of alcohol, tobacco and other drugs
- ▶ Characteristics of lipodystrophy
  - Lipodystrophy definitions
  - Diagnostic criteria of lipodystrophy
  - Judgement of causality of lipodystrophy
  - Judgement of severity of lipodystrophy
  - Number of patients with lipodystrophy
  - Age at diagnosis of lipodystrophy
  - Occurrence of lipodystrophy according to antiretroviral regimen
  - Anthropometric characteristics (height, weight, body mass index, waist circumference, waist/hip ratio and percentage of body fat) at diagnosis of lipodystrophy.

#### Assessment of risk of bias in included studies

Owing to the absence of a validated instrument to assess the quality of observational studies of adverse drug reactions, there will be developed a checklist specifically for this review. This tool will be prepared based on the Guideline of the Cochrane Collaboration for non-randomised studies.<sup>12</sup> Two reviewers will assess independently the quality of eligible studies. Disagreements

will be resolved by discussion and, when necessary, with the participation of a third reviewer.

#### Measuring the effect

The primary analysis will measure the frequency of occurrence of lipodystrophy, prevalence and incidence. The extraction of data of occurrence of the adverse reaction will be carried out in accordance with the study design. Thus, according to the methodological design of the included studies, it will be extracted measures of incidence or prevalence. Moreover, due to lack of standard diagnostic criteria for this adverse drug reaction, the different outcome measures reported in the included studies will be considered. Data on risk factors associated with lipodystrophy will also be extracted.

#### Dealing with missing data

Data assumed to be 'missing at random' may not be important and will be ignored. Data assumed to be 'not missing at random' will require contact with the original author to request the missing data and it will be carried out whenever possible.

#### Assessment of heterogeneity and sensitivity analysis

These analyses will be performed separately for each type of study design. Heterogeneity in the results will be graphically inspected and evaluated by means of  $\chi^2$  test and  $I^2$  test. Sensitivity analysis will be explored through stratification by subgroups defined according to the type of outcome, diagnostic criteria and quality of studies.

#### Risk assessment of publication bias

The graphical funnel plot<sup>17</sup> will be used to investigate the presence of publication bias in the studies included in the review.

#### Data synthesis and subgroup analysis

We will present estimates on the occurrence, prevalence and incidence of lipodystrophy, according to study design, diagnosis criteria, type of outcome (lipoatrophy, lipohypertrophy and mixed form) and clinical and socio-demographic variables. A meta-analysis of the morbidity outcomes will be performed whenever appropriate. If applicable, the following subgroups will be analysed:

- ▶ Frequency of lipodystrophy according to duration of HIV infection;
- ▶ Frequency of lipodystrophy according to ART regimen;
- ▶ Frequency of lipodystrophy according to duration of ART;
- ▶ Frequency of lipodystrophy according to risk factors.

#### DISSEMINATION

The findings of this study will be disseminated through peer-reviewed publications and conference presentations. Updates of the review will be conducted to inform and guide healthcare practice.



## DISCUSSION

The toxicity of ART is a question of increasing relevance in the treatment of patients with HIV infection due to the need of maintaining ART indefinitely in order to achieve clinical benefits.<sup>18</sup> Information on the occurrence of lipodystrophy among patients with HIV infection during current or previous use of ART is needed in order to support clinical and informed decision on HIV treatment and the use of ART. Systematic reviews only emphasising the benefit of drug therapies contribute to the omission of information on adverse effects of the interventions, thus preventing balanced decisions on benefits and risks.<sup>19</sup>

Knowledge regarding lipodystrophy among patients with HIV infection has increased since the beginning of the HAART era in the late 1990s. As a result, several randomised clinical trials and observational studies focusing on this subject have been published worldwide. However, the lack of a precise case definition of lipodystrophy and differences in the follow-up time of these studies has hampered the evaluation of morbidity estimates and risk factors associated with lipodystrophy. It is known that much of the evidence on adverse drug reactions comes from observational epidemiology studies due to the limitations of randomised clinical trials in evaluating this type of outcome. Notably, clinical trials are not adequate for detecting long-term outcomes (such as lipodystrophy), as they are, in general, of limited follow-up length.<sup>19</sup>

Some potential limitations of the study should be pointed out. Lipodystrophy does not have a precise case definition and a standardised diagnostic criterion. This being considered, our systematic review will evaluate observational studies investigating different outcome definitions and diagnostic methods. As a consequence, the review will include very heterogeneous studies, resulting in different groups of comparisons and more sophisticated analysis (eg, meta-analysis) may or may not be possible. Another potential limitation of our study is that mild to moderate cases of lipodystrophy may be underreported in the eligible studies, which could underestimate the frequency of lipodystrophy. Despite this, we believe that this study will contribute to the standardisation and better report of lipodystrophy related to HIV infection and ART.

In conclusion, compiled information on morbidity estimates and risk factors of lipodystrophy according to different groups of patients is needed and it will ease clinical decisions in relation to healthcare interventions for patients with HIV infection, then contribute to lower morbidity and improve adherence to long-term ART

**Contributors** LGCL developed the methodological strategies under the guidance of DRGJ and participated in the drafting of the study protocol; DRGJ participated in the planning and drafting of the study protocol; EP participated in the planning and drafting of the study protocol; CMP conceived the study and drafted the study protocol. All the authors read and approved the final version of the study protocol for submission.

**Funding** This work was supported by the Universidade Federal de Minas Gerais (Pró-Reitoria de Pesquisa—PRPq/UFMG), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado Minas Gerais-FAPEMIG (Grant number APQ-02342-12) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico—CNPq (Grant number 484865/2011-0) A master's fellowship was awarded to LGCL by the FAPEMIG.

**Competing interests** None.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Open Access** This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 3.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>

## REFERENCES

1. Bonfanti P, Ricci E, Landonio S, et al. Predictors of protease inhibitor-associated adverse events. *Biomed Pharmacother* 2001;55:321-3.
2. Bonolo PF, César CC, Acúrcio FA, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS* 2005;19:S5-13.
3. Campos LN, César CC, Guimarães MCD. Quality of life among HIV/aids patients after initiating antiretroviral therapy. *Clinics* 2009;64:867-75.
4. Almeida LB, Giudici KV, Jaime PC. Consumo alimentar e dislipidemia decorrente da terapia antirretroviral combinada para infecção pelo HIV: uma revisão sistemática. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:519-27.
5. Menezes de Pádua CA, César CC, Bonolo PF, et al. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:495-505.
6. Han SH, Zhou J, Saghayam S, et al. Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *Endocr J* 2011;58:475-84.
7. Ammassari A, Antinori A, Cozzi-Lepri A, et al. Relationship between HAART adherence and adipose tissue alterations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:S140-4.
8. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS*. 2003;17:S141-148.
9. Wohl DA. Diagnosis and management of body morphology changes and lipid abnormalities associated with HIV Infection and its therapies. *Top HIV Med* 2004;12:89-93.
10. Diehl LA, Dias JR, Paes AC, et al. Prevalence of HIV-associated lipodystrophy in Brazilian outpatients: relation with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:658-67.
11. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipodystrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS ONE* 2013;8:63623.
12. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4845-56.
13. Carr A, Emery S, Law M, et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361:726-35.
14. Grinsponn S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48-62.
15. University of York. Centre for reviews and dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Centre for Reviews and Dissemination, 2009.
16. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
17. Egger M, Davey Smith D, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
18. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.
19. Loke YK, Price D, Herxheimer A. Systematic reviews of adverse effects: framework for a structured approach. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:32.

## Lipodystrophy among patients with HIV infection on antiretroviral therapy: a systematic review protocol

Lorena Gomes Cunha Lana, Daniela Rezende Garcia Junqueira, Edson Perini, et al.

BMJ Open 2014 4:  
doi: 10.1136/bmjopen-2013-004088

Updated information and services can be found at:

<http://bmjopen.bmj.com/content/4/3/e004088.full.html>

These include:

- References** This article cites 17 articles, 1 of which can be accessed free at:  
<http://bmjopen.bmj.com/content/4/3/e004088.full.html#ref-list-1>
- Open Access** This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 3.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>
- Email alerting service** Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.
- Topic Collections** Articles on similar topics can be found in the following collections  
[Epidemiology](#) (802 articles)  
[HIV AIDS](#) (81 articles)  
[Pharmacology and therapeutics](#) (228 articles)  
[Public health](#) (762 articles)

To request permissions go to:

<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:

<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:

<http://group.bmj.com/subscribe/>

## **5. ARTIGO 2: LIPODISTROFIA ENTRE PACIENTES HIV POSITIVO EM TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Esse artigo descreve os resultados da revisão sistemática da literatura realizada para avaliar a ocorrência da lipodistrofia entre pacientes infectados pelo HIV em uso atual ou anterior de terapia ARV descrita em estudos epidemiológicos observacionais.

O artigo está em processo de submissão para publicação em periódico científico da área. Espera-se conseguir uma publicação de alto impacto considerando a investigação inovadora realizada e os relevantes resultados gerados.

Título proposto para o artigo: Heterogeneidade na definição de caso para o diagnóstico da lipodistrofia impossibilita a determinação da frequência de sua ocorrência: revisão sistemática

Autores: Lana LGC, Junqueira DRG, Perini E, Menezes de Pádua, CA.

## Introdução

A terapia antirretroviral (ARV), e principalmente a terapia ARV combinada (no inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART*) introduzida na segunda metade dos anos 1990, alterou o curso da infecção pelo HIV, que passou de uma doença aguda a uma doença crônica, resultado do melhor controle da carga viral e da restauração da imunidade. Por outro lado, as reações adversas ao uso prolongado da terapia ARV assumiram grande relevância epidemiológica (1).

Uma das reações adversas ao uso prolongado da terapia ARV de grande relevância é a lipodistrofia. Sua ocorrência está relacionada a um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes HIV positivo, produzindo perturbações nas relações sociais, transtornos psicológicos, aumento do estigma relacionado à infecção por HIV (2), e contribui para não adesão à terapia ARV e consequente progressão da infecção pelo HIV (3). Adicionalmente, a lipodistrofia está associada ao desenvolvimento de resistência a insulina, diabetes mellitus e dislipidemia, fatores de risco para doenças cardiovasculares e que também contribuem para redução da qualidade de vida dos pacientes (4).

A lipodistrofia é caracterizada, de maneira geral, por alterações seletivas na distribuição de gordura corporal, que incluem três padrões: perda de gordura subcutânea (lipoatrofia), acúmulo de gordura visceral (lipohipertrofia) ou ambos (lipodistrofia mista). Até o momento, são muitas as discussões em relação a sua definição e não há um critério amplamente aceito e padronizado na literatura internacional, o que dificulta a determinação da morbidade associada à lipodistrofia, da etiologia e do tratamento da lipodistrofia.

A etiologia das alterações corporais é complexa e ainda não está totalmente elucidada. Evidências apontam que sua patogênese é multifatorial, incluindo determinantes dependentes do paciente, da infecção pelo HIV e da terapia ARV (5, 6). De fato, o desenvolvimento da lipodistrofia tem sido fortemente associado ao uso da terapia ARV, uma vez que é descrita sobretudo em pacientes HIV positivo expostos a diferentes esquemas antirretrovirais (7). De uma maneira geral, destaca-se a

ocorrência de lipodistrofia em pacientes em uso de inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos (ITRN), especialmente estavudina e zidovudina, e inibidores de protease (IP) (6).

A avaliação da morbidade associada à lipodistrofia, de acordo com a definição de caso empregada e método de diagnóstico, é investigação essencial para dar suporte a uma padronização de sua definição e de um instrumento diagnóstico, o que permitirá, posteriormente, a determinação da frequência de sua ocorrência em termos de prevalência e incidência. O estabelecimento de um critério diagnóstico preciso e amplamente aceito da lipodistrofia permitirá que a identificação e consequente abordagem terapêutica dos casos sejam efetivamente aprimoradas. Ainda, o aprofundamento de nossos conhecimentos sobre essas variáveis permitirão que pesquisas sobre os fatores de risco dessa importante reação adversa sejam substancialmente mais produtivas.

Nessa perspectiva, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura, a partir de estudos epidemiológicos observacionais, para descrever a ocorrência da lipodistrofia entre pacientes infectados pelo HIV em uso atual ou anterior de terapia ARV.

## **Método**

Os métodos empregados na realização dessa revisão sistemática seguem orientações metodológicas para a condução de revisões sistemáticas sobre os efeitos positivos e negativos das intervenções em saúde publicadas pelo *Centre for Reviews and Dissemination* (Centro para Revisões e Disseminação) da *University of York* e pela Colaboração Cochrane por meio do seu Grupo Metodológico em Efeitos Adversos (*Adverse Effects Methods Group*) (8, 9).

O protocolo da revisão sistemática foi previamente elaborado, registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* - PROSPERO (registro nº CDR42013005450) e publicado em periódico científico para divulgação do plano metodológico do estudo (10) com o objetivo de minimizar vieses relacionados a potencial parcialidade dos autores, promover transparência na condução do estudo e evitar a duplicação de estudos. A publicação do protocolo do estudo é também importante para possibilitar uma revisão por pares dos métodos planejados antes da condução do estudo.

## **Fonte de dados**

### *Buscas eletrônicas*

Uma busca eletrônica foi realizada nas bases de dados MEDLINE, CINAHL, LILACS, EMBASE e *International Pharmaceutical Abstracts*, utilizando estratégias de busca que combinaram termos livres e termos de indexação (Tabela 1). A estratégia de busca incluiu termos relacionados à condição, lipodistrofia e infecção pelo HIV, e termos relacionados à terapia ARV considerando os diversos medicamentos disponíveis. A estratégia foi construída inicialmente na base de dados MEDLINE e adaptada para as demais bases pesquisadas. A busca não foi limitada para idioma nem período de publicação e está atualizada até julho de 2013.

Com o intuito de identificar estudos potencialmente não identificados na busca no processo de busca eletrônica, as citações dos estudos incluídos foram verificadas.

<< Tabela 1 >>

## **Critérios para inclusão dos estudos**

### *Tipo de estudos*

Foram incluídos estudos observacionais que investigaram a ocorrência da lipodistrofia como desfecho primário ou secundário comparando pacientes com infecção por HIV em diferentes esquemas ARV, independentemente do número de participantes alocados em cada grupo de comparação.

### *Tipo de participantes*

Adolescentes e adultos, de acordo com as definições estabelecidas no estudo primário, infectados por HIV e em tratamento ARV atual ou prévio por pelo menos seis meses.

O atendimento a esse último critério, exposição mínima de seis meses à terapia ARV, necessitou ser adaptado *a posteriori* de forma a minimizar a exclusão de um elevado número de estudos que relatavam somente medidas de resumo para a variável tempo de exposição do paciente à terapia ARV. Assim, nos estudos que relataram a média e o desvio-padrão do tempo de uso de terapia ARV, o tempo mínimo de exposição à ARV foi calculado subtraindo-se dois desvios-padrão da média, abrangendo assim 97,5% das observações de acordo com a teoria da Distribuição Normal e o Teorema Central do Limite. Consequentemente, foram considerados elegíveis os estudos em que foi possível garantir que pelo menos 97,5% dos pacientes incluídos utilizou terapia ARV por um período de pelo menos seis meses. No caso de estudos que relataram somente a mediana e o intervalo interquartil do tempo de exposição à terapia ARV, os autores foram contatados e informações sobre a amplitude ou média e desvio-padrão do tempo de exposição à terapia ARV foram solicitadas para julgamento da elegibilidade.

Estudos que incluíram em sua amostra pacientes HIV positivo expostos à terapia ARV e também pacientes virgens de tratamento ou pacientes HIV negativo foram incluídos naqueles casos em que foi possível extrair de forma isolada os dados referentes dos grupos de pacientes HIV positivo expostos à terapia ARV.

### *Desfecho investigado*

O interesse dessa pesquisa era a frequência de ocorrência de lipodistrofia em pacientes HIV positivo expostos ou previamente expostos à terapia ARV, independente da classe ou esquema ARV.

O diagnóstico da lipodistrofia poderia ser realizado por meio de exame clínico e/ou avaliação do paciente, confirmado ou não por outras técnicas, e caracterizado como uma ou mais alterações corporais (5) (Figura 1). Estudos considerando os termos lipodistrofia, lipoatrofia ou lipohipertrofia sem caracterização da alteração da gordura corporal também foram incluídos.

<< Figura 1 >>

### **Coleta de dados e análise**

#### *Seleção de estudos*

A seleção dos estudos compreendeu duas etapas, ambas realizadas de forma independente por dois revisores. A etapa de pré-seleção dos artigos foi baseada nas informações contidas nos títulos e resumos. Após essa etapa, os textos completos dos artigos considerados potencialmente relevantes foram avaliados e os casos de dúvida foram resolvidos por consenso e com a participação de um terceiro revisor quando necessário.

A razão para exclusão de estudos da revisão foi documentada para aqueles considerados como potencialmente relevantes.

#### *Extração de dados*

Foram construídas duas ferramentas para coleta de dados dos estudos incluídos, uma para estudos que avaliaram a lipodistrofia utilizando um delineamento transversal e outra para os estudos com que avaliaram o desfecho utilizando um delineamento prospectivo (Apêndice A). A extração de dados buscou permitir a descrição dos estudos segundo características metodológicas, dos pacientes e do desfecho.



A extração dos dados dos estudos incluídos foi realizada de forma independente por dois revisores e os resultados foram verificados quanto à precisão por um terceiro investigador. Divergências foram resolvidas por consenso. Os dados extraídos foram discutidos, as decisões documentadas e, quando necessário, os autores dos estudos originais foram contatados para esclarecimentos.

#### *Avaliação do risco de viés*

Foi elaborada uma lista de verificação para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos de acordo com as recomendações do *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for nonrandomised studies in meta-analyses* (11), da escala de qualidade para avaliação de eventos adversos McHarm (12), do *Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group* (9) e do *Extending the Cochrane Risk of Bias tool to assess risk of bias in non-randomised studies project* (13). Essa lista foi composta por oito domínios: seleção dos participantes, mensuração da exposição ao tratamento, mensuração do resultado (efeito adverso), divulgação dos resultados, controle das variáveis de confusão, período de acompanhamento, dados faltosos e relato de conflito de interesse e financiamento (Apêndice B). A lista não foi desenhada para determinar um *score* da qualidade para cada estudo, portanto, a avaliação foi baseada em critérios qualitativos sem atribuição de pontuações aos estudos. A qualidade dos estudos nos domínios avaliados foi resumida como baixo risco de viés, risco moderado de viés, sério risco de viés e risco crítico de viés.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada, de forma independente, por dois revisores e as divergências resolvidas por consenso.

#### *Mensuração do desfecho*

A extração da frequência de ocorrência da reação adversa foi realizada de acordo com o desenho do estudo. Assim, de acordo com o delineamento metodológico dos estudos incluídos, foram extraídas medidas de incidência (estudos prospectivos) ou prevalência (estudos transversais).

Devido à ausência de uma definição padronizada de lipodistrofia, foram consideradas as diferentes definições e critérios como relatados nos estudos incluídos e as medidas de morbidade para os diferentes desfechos foram extraídas.

#### *Síntese dos dados*

Devido a grande heterogeneidade na definição do desfecho, método de diagnóstico e mensuração dos resultados, optou-se por uma análise inicialmente qualitativa com o objetivo de explorar os domínios clínicos relacionados às definições adotadas para caracterizar a lipodistrofia. Ainda, considerando a relevância clínica do desfecho lipoatrofia, os domínios clínicos relacionados à sua definição também foram explorados. Da mesma forma, buscou-se explorar a variabilidade dos métodos diagnósticos reportados nos diferentes estudos.

Subsequentemente a frequência de ocorrência da lipodistrofia e da lipoatrofia foi apresentada utilizando o recurso visual do gráfico de *forest plot*, construído de acordo com guia o desenvolvido por Neyeloff et al. (2012) para elaboração de *forest plot* para modelos de efeitos aleatórios no Microsoft Excel (14). No entanto, não foi o objetivo dessa análise realizar uma combinação ponderada das medidas de frequência por meio de uma meta-análise devido a grande heterogeneidade entre os estudos.

O risco de viés de publicação não foi avaliado uma vez que essa análise é realizada para verificar se o viés de publicação influenciou nos resultados da meta-análise (15). Além disso, o emprego do gráfico de *funnel plot* parece não ser um método válido para detecção do viés de publicação em estudos de proporção (16), como é o caso das medidas de prevalência e incidência.

## RESULTADOS

Foram identificadas 13.367 citações, sendo 586 estudos individuais considerados potencialmente relevantes. Um total de 20 estudos preencheu os critérios de elegibilidade previamente definidos (10) e foi incluído na revisão sistemática. A Figura 2 descreve o processo de seleção dos estudos recuperados. A justificativa para a exclusão dos estudos considerados potencialmente relevantes foi documentada e está disponível mediante contato com o autor (Apêndice C).

<< Figura 2 >>

Foram incluídos 12 estudos transversais e oito estudos de coorte (n= 6 estudos prospectivos concorrentes e n= 2 estudos prospectivos não concorrentes). Esses estudos foram publicados entre os anos de 2000 e 2013, e foram realizados em diferentes países, incluindo África do Sul (17), Alemanha (18), Argentina (19), Brasil (20), Camarões (21), China (22), Coreia do Sul (23), Croácia (24, 25), Espanha (26, 27), França (28-30), Índia (31) e Portugal (32). O local de realização não foi informado, de forma clara, em três estudos (33-35).

A avaliação do risco de viés dos estudos transversais apresentou maior número de domínios classificados com baixo risco de viés em comparação com os estudos prospectivos (n= 48; 50% e n= 24; 37,5%, respectivamente; considerando um total de 96 avaliações de domínios nos 12 estudos transversais e 64 avaliações de domínios nos 8 estudos prospectivos). De maneira geral, a maior parte dos estudos transversais apresentou baixo risco de viés nos domínios referentes ao acompanhamento da amostra (n= 9; 75%) e as variáveis de confusão (n= 9; 75%) e risco de viés crítico para o domínio de dados faltosos (n= 4; 33,3%). Os estudos prospectivos apresentaram maior frequência de baixo risco de viés para o critério relacionado ao acompanhamento da amostra (n =7; 87,5%) e risco de viés crítico nos domínios relacionados aos dados faltosos (n= 2; 25%) e mensuração dos resultados (n= 2; 25%). Uma visualização gráfica do risco de viés dos estudos é apresentada na Tabela 2.

<< Tabela 2 >>

Dezesseis estudos incluíram na amostra apenas pacientes HIV positivo expostos à terapia ARV e quatro também incluíram pacientes HIV negativo (35) ou HIV positivo virgens de terapia ARV durante todo o período de análise (26, 30, 31). No presente trabalho só foram avaliados os dados dos pacientes HIV positivo expostos à terapia ARV.

### ***Participantes***

Um total de 8.026 pacientes foi investigado nos estudos primários, incluindo 4.228 (52,7%) pacientes do sexo masculino e 3.798 (47,3%) pacientes do sexo feminino. A média de idade dos participantes variou de 25,0 a 43,7 anos. A fonte de infecção pelo HIV foi documentada para 779 participantes, demonstrando que a grande maioria dos pacientes (n=608; 78%) infectou-se por via sexual, enquanto 171 (22%) por via parenteral. A mediana do tempo de infecção pelo HIV variou de 22 a 50 meses. A idade no momento da infecção/diagnóstico pelo HIV não foi relatada nos estudos incluídos. A mediana da contagem de linfócitos T CD4 variou entre 57,5 a 430,5 células/mm<sup>3</sup> e a carga viral de 2,6 a 5,6 log cópias/ml (Apêndice D e Apêndice E).

### ***Terapia antirretroviral***

Exposição anterior à terapia ARV foi relatada em 333 (7,1%) dos participantes dos estudos prospectivos, enquanto um total de 4.322 pacientes (92,1%) não apresentava exposição prévia à terapia ARV e iniciaram o tratamento no momento de inclusão no estudo. Para 37 indivíduos (0,8%) a informação sobre exposição prévia a terapia ARV não foi relatada.

Diferentes informações sobre à terapia ARV foram apresentadas nos estudos avaliados, mas nem todas foram relatadas em relação à ocorrência do desfecho e, portanto, não foram extraídas. A Tabela 3 apresenta os dados relacionados à terapia ARV investigados em relação ao desfecho lipodistrofia, agrupados da forma como relatada nos estudos originais. A média do tempo de exposição à terapia ARV variou de 19,7 a 99,3 meses para os pacientes que desenvolveram lipodistrofia e de 13,2 a 89,3 meses para aqueles que não a desenvolveram.

<< Tabela 3 >>

Os estudos relataram informações de diferentes complexidades à respeito da terapia ARV, como tipos de tratamento ARV (e.g. terapia dupla ou tripla), classes e esquemas de ARV, medicamento ARV e/ou exposição e não exposição a uma determinada classe ou medicamento. A ocorrência da lipodistrofia foi, em sua maioria, investigada comparando a exposição entre zidovudina e estavudina (n=4; 26,7%) e expostos e não expostos a IP (n=4; 26,7%).

### ***Descrição do desfecho***

O desfecho de interesse foi relatado como lipodistrofia, lipoatrofia ou lipohipertrofia, ou fenótipos isolados (Tabela 4). A análise dos domínios clínicos relacionados às definições adotadas nos estudos incluídos mostrou grande variabilidade na caracterização da lipodistrofia e dos fenótipos relacionados e ausência de padronização da nomenclatura das regiões anatômicas consideradas (Tabela 5).

<< Tabela 4 >>

<< Tabela 5 >>

Dezesseis estudos (80%) forneceram maior detalhamento sobre a definição empregada, informando as localizações anatômicas investigadas, três (15%) registraram o desfecho de maneira inespecífica como lipodistrofia, acúmulo de gordura ou lipoatrofia, e um (5%) não relatou, de maneira clara, a definição empregada.

A lipodistrofia foi definida como alterações na distribuição de gordura corporal, mas diferentes definições de caso foram empregadas, além de algumas considerarem a gravidade do desfecho. Todos os estudos que avaliaram o desfecho lipodistrofia investigaram alterações morfológicas nas regiões do abdômen, face e membros (ou extremidades), tendo sido incluídas ou não outras localizações anatômicas. Algumas alterações foram apresentadas como relevantes para o diagnóstico em um único

estudo, como doença de Madelung e depósito de gordura na glândula parótida (Tabelas 4 e 5).

O método de diagnóstico das alterações na distribuição de gordura corporal, considerando as diferentes definições (lipodistrofia, lipoatrofia ou lipohipertrofia, ou fenótipos isolados), variou entre os estudos e alguns empregaram mais de um método (n= 4; 20%), sendo o mais utilizado a avaliação conjunta do médico e paciente (n= 9; 45%).

A avaliação do paciente foi realizada por diferentes estratégias: preenchimento de questionário, autorrelato, ou resposta à entrevista clínica, sendo que em alguns estudos o método não foi relatado de forma detalhada. Avaliação médica foi realizada por exame físico, anamnese, análise de fotografias ou descrita de forma geral somente como avaliação médica, podendo ter sido realizada por profissional que acompanhou o paciente desde o início da terapia ARV ou por outro que não estivesse envolvido na atenção primária do mesmo ou que desconhecia o esquema de terapia ARV utilizado pelo paciente. Em alguns casos, o diagnóstico foi realizado com base na concordância entre a avaliação médica e do paciente e em outros apenas na avaliação do paciente ou do profissional.

### ***Ocorrência de lipodistrofia, lipohipertrofia e lipoatrofia***

Os estudos transversais e prospectivos empregaram definições e métodos de diagnóstico heterogêneos para a lipodistrofia, não permitindo compará-los diretamente e calcular uma medida síntese da frequência (prevalência e incidência) dos desfechos.

#### ***Prevalência***

Considerando os estudos que avaliaram a lipodistrofia e os desfechos relacionados utilizando um delineamento de estudo transversal, a prevalência de lipodistrofia variou de 11,7% a 67,8% (Figura 3). O fenótipo mais prevalente foi a lipodistrofia mista (39,9%), seguido da lipoatrofia isolada (34,7%) e lipohipertrofia isolada (25,9%). O estudo que descreveu menor ocorrência de lipodistrofia incluiu maior número de

localizações anatômicas, contudo só considerou o diagnóstico de lipodistrofia presente quando a mesma foi identificada por médico ou paciente e havia registro da sua ocorrência no banco de dados da clínica em que o estudo foi realizado (36).

<< Figura 3 >>

A prevalência de lipohipertrofia variou de 18,5% a 51% nos estudos (Tabela 4). O estudo relatando maior prevalência (21) incluiu na definição do desfecho maior número de regiões anatômicas e alterações morfológicas de menor gravidade. A forma de diagnóstico também variou nos estudos que apresentaram valores extremos de prevalência: concordância entre médico e paciente (35), e avaliação do paciente (21).

A ocorrência de lipoatrofia variou de 12,5% a 66,4% (Figura 4). Os estudos com valores extremos consideraram diferentes níveis de gravidade na definição do desfecho, sendo que o estudo que relatou a menor prevalência considerou apenas perda de gordura moderada a grave (25) e o estudo relatando a maior prevalência considerou alterações de gravidade moderada (35).

<< Figura 4 >>

#### *Incidência*

A incidência de lipodistrofia variou de 8,1% a 52% nos estudos prospectivos (Figura 5). Os estudos que apresentaram valores extremos de incidência utilizaram métodos de diagnóstico diferentes: avaliação física (34) e concordância entre avaliador clínico e paciente (22).

<< Figura 5 >>

A ocorrência de lipohipertrofia variou de 14,8% a 28,7% (Tabela 3). Estudos descrevendo valores contrastantes realizaram o diagnóstico de maneiras distintas, sendo auto avaliação do paciente e exame físico (27), e uma combinação de três formas de diagnóstico, uma incluindo apenas o paciente e as outras duas apenas profissionais da saúde (18).

A incidência de lipoatrofia variou de 2% a 33,9% (Figura 6). Os estudos que relataram menores e maiores valores empregaram formas distintas de identificação do desfecho: presença de registro de diagnóstico clínico no prontuário (17) e avaliação por médico ou paciente (18). Desse modo, um estudo identificou o desfecho de forma passiva e o outro, de forma ativa.

Destaca-se, por fim, que considerando todos os estudos que descreveram valores extremos para a incidência de lipodistrofia, lipoatrofia e lipohipertrofia, em todos os casos pelo menos um dos estudos não apresentou explicitamente uma definição de caso.

<< Figura 6 >>

Uma análise detalhada da variação da prevalência e da incidência dos desfechos de acordo com as definições adotadas para os fenótipos (lipodistrofia, lipoatrofia e lipohipertrofia) foi limitada uma vez que essas medidas de morbidade foram mensuradas de forma heterogênea para os diferentes desfechos nos estudos.



## DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática foi realizada para descrever, a partir de estudos epidemiológicos observacionais, a ocorrência de lipodistrofia entre pacientes infectados pelo HIV e expostos à terapia ARV. A ausência de uma definição de caso precisa e critérios de diagnóstico padronizado para lipodistrofia nos estudos publicados levou à inclusão de estudos muito heterogêneos, impossibilitando a obtenção de medidas síntese para a prevalência ou incidência do desfecho estudado. Sobretudo, a falta de padronização da nomenclatura das localizações anatômicas investigadas não permitiu determinar com clareza se os estudos avaliaram a distribuição anormal da gordura corporal nos mesmos locais anatômicos.

A terapia ARV combinada foi introduzida em 1996 e os primeiros casos de lipodistrofia foram relatados no final de 1997, período no qual foram publicadas várias séries de casos descrevendo o aparecimento de modificações na distribuição da gordura corporal em pacientes infectados pelo HIV em uso da terapia ARV combinada. As modificações na distribuição da gordura corporal descritas lembravam a então rara síndrome de lipodistrofia congênita e adquirida (37, 38). Considerando a lipodistrofia como uma reação adversa com período de latência relativamente longo, foi necessário um intervalo de tempo suficiente entre exposição à terapia ARV combinada e o aparecimento dos primeiros sinais de anormalidades na distribuição de gordura até a identificação clínica dos casos, investigação epidemiológica e subsequente publicação dos estudos. Naquele momento inicial ocorreram as primeiras caracterizações do desfecho e período de latência, mas permaneceram indefinições em relação à associação entre a terapia ARV e a ocorrência da lipodistrofia, e em relação à abordagem dos sinais e sintomas clínicos. Posteriormente, estudos epidemiológicos demonstraram uma forte associação causal entre a exposição à terapia ARV e o desenvolvimento de lipodistrofia em pacientes HIV positivo (39, 40).

A análise das definições de caso e métodos diagnósticos para a lipodistrofia e os desfechos relacionados (lipoatrofia e lipohipertorifa) utilizados nos estudos incluídos nessa revisão sistemática demonstra que os desafios permanecem no que tange o aprimoramento da caracterização clínica dessa reação adversa. Destaca-se que a

heterogeneidade das definições de caso e métodos diagnósticos certamente influenciou na capacidade de discernimento entre os casos e não casos de lipodistrofia, e, portanto, pode-se considerar que os estudos atualmente disponíveis apresentam sensibilidade e especificidade diferentes para a investigação o desfecho em questão.

Alguns estudos incluíram, em suas definições de caso, critérios de gravidade passíveis de serem considerados altamente seletivos para a determinação da reação adversa. Uma alta seletividade em relação ao nível de gravidade do desfecho ocasiona uma subnotificação dos casos leves e moderados e, desse modo, não é possível garantir que todos os casos tenham sido identificados e reportados. Por outro lado, o relato do desfecho de maneira estratificada de acordo com a classificação de gravidade, sem restrição aos casos leves ou moderados, provavelmente levaria a uma detecção aprimorada dos casos de lipodistrofia e a um relato de maior número de casos.

Notavelmente, a precisão na identificação dos casos também parece ser extremamente variável entre estudos. Como exemplo, a inclusão de obesidade central isolada como critério para a presença de lipodistrofia num estudo (19) deve ocasionar em menor especificidade na definição do desfecho, enquanto uma definição que determina que a presença de acúmulo abdominal isolado não foi considerada como lipodistrofia (21) sugere maior acurácia (41).

Ainda, a avaliação dos domínios clínicos relacionados às definições do desfecho, como adotadas nos estudos, mostrou que alguns deles incluíram algumas localizações anatômicas (26, 28, 30) e tipos de alterações de distribuição de gordura corporal (28, 29) que não são, recorrentemente, consideradas como lipodistrofia (5, 41-43). Essas questões ocorreram com mais frequência nos estudos publicados entre os anos de 2000 e 2001, período inicial das pesquisas que investigavam a lipodistrofia associada à infecção pelo HIV.

Com relação ao método diagnóstico, nossos resultados indicam a necessidade de um urgente aprimoramento e validação dos métodos que deverão ser empregados na identificação da lipodistrofia. Alguns estudos que consideraram o desfecho presente

somente quando havia registro de seu diagnóstico no prontuário médico, são possivelmente menos sensíveis e acurados. A má qualidade da documentação médica, incluindo sub-registro de reações adversas a medicamentos e, portanto da lipodistrofia, além da dificuldade na interpretação dos dados do prontuário (44), são fatores reconhecidos que podem levar a uma subestimação do desfecho investigado (45).

Outros estudos descrevem o método de diagnóstico de forma inespecífica, como avaliação médica e auto avaliação do paciente, não informando de maneira clara as estratégias adotadas para a realização do diagnóstico. A avaliação médica pode ser realizada de forma objetiva ou subjetiva e a auto avaliação pode corresponder à informação espontânea ou preenchimento de questionário (46). Portanto, essa descrição genérica pode corresponder a distintas formas de avaliações.

Muitos dos estudos incluíram a avaliação do paciente como parte do método de diagnóstico. Esse é um aspecto importante, uma vez que o diagnóstico realizado com base em métodos de imagem mais sofisticados parece não oferecer benefícios adicionais em relação ao diagnóstico clínico, fundamentado em exame físico e auto avaliação do paciente (43). Deve-se ressaltar ainda que, como o desenvolvimento da lipodistrofia está associado a um impacto psicossocial significativamente negativo, refletindo-se na diminuição da qualidade de vida dos pacientes e contribuindo para uma baixa adesão ao tratamento (3, 23), a forma como o paciente percebe essa reação adversa interfere no seu prognóstico e deve ser considerada para a realização do diagnóstico. Uma alteração considerada suave pelo médico pode ser percebida como grave pelo paciente por causar grande desconforto e conseqüentemente influenciar negativamente na adesão à terapia ARV. Assim, toda alteração na distribuição de gordura corporal percebida pelo paciente deve receber atenção médica.

De maneira geral, um consenso em relação aos critérios adotados para o diagnóstico é essencial para um melhor desenvolvimento das pesquisas em lipodistrofia, além de ser uma maneira de garantir a reprodutibilidade das pesquisas, a avaliação e a comparação dos resultados das mesmas (47).

A má qualidade no relato do desfecho influenciou, inclusive, no risco de viés dos estudos incluídos, em geral, o domínio referente a mensuração dos resultados apresentou risco de viés crítico quando a definição da reação adversa estava ausente ou não foi especificado quem identificou a reação adversa. Contudo, de maneira geral, a avaliação do risco de viés dos estudos demonstrou que a maioria dos domínios foi classificado com baixo risco de viés.

A frequência de lipodistrofia nos estudos transversais e prospectivos variou de 8,1% a 67,8%. Portanto, a frequência da lipodistrofia, considerada assim de maneira geral, pode ser classificada como uma reação adversa ‘muito comum’, exceto em um estudo que deve ser classificada como ‘comum’ (7). Destaca-se que um relevante número de estudos incluídos nessa revisão sistemática considerou uma sequência temporal lógica entre a exposição à terapia ARV e ocorrência da lipodistrofia, critério fundamental para o estabelecimento da relação causal entre uma reação adversa e o medicamento suspeito.

Previsivelmente, as estimativas de prevalência da lipodistrofia e seus fenótipos foram superiores às respectivas incidências, o que pode ter sido influenciado pelo delineamento do estudo. Considerando o período de latência relativamente longo da lipodistrofia, os estudos transversais, ao selecionarem participantes independentemente do status de exposição, exibem uma seleção enviesada que resulta em maior número de casos “novos e antigos” do desfecho.

A prevalência pontual de lipodistrofia relatada nos estudos incluídos está concentrada entre 58,3% a 60,1% e apresentou-se mais homogênea do que a medida de incidência. As regiões anatômicas avaliadas pelos estudos que descreveram a prevalência nessas proporções foram abdômen, mama, membros e face, assumindo que a gordura de Bichat esta localizada na face e que extremidades inclui membros.

Contrariamente, as estimativas pontuais de ocorrência de lipoatrofia foram mais homogêneas nos estudos prospectivos do que nos transversais, com estimativas de incidência concentradas na faixa de 26,3% a 28,7%. A maioria dos estudos prospectivos

(60%) descreveu valores de incidência da lipoatrofia dentro dessa faixa, e avaliaram membros e face, incluindo ou não outras regiões anatômicas.

A homogeneidade observada na incidência de lipoatrofia nos estudos prospectivos pode ser um indicativo de que, apesar da ausência de padronização na definição de caso e método diagnóstico, exista uma similaridade na sua identificação. Isso parece ser consequência do grande desconforto para o paciente especialmente ocasionado pela lipoatrofia, fazendo com que essa anormalidade seja facilmente percebida e relatada por ele. Além disso, o fato da lipoatrofia ser mais investigada na literatura que a lipohipertrofia pode beneficiar a sua identificação na avaliação médica.

De forma geral, as associações entre ocorrência de lipodistrofia e exposição à terapia ARV mais investigadas, nos estudos incluídos, foram as comparações entre estavudina e zidovudina e exposição a IP e não exposição a IP. Como foram avaliados apenas estudos observacionais, essa situação era esperada uma vez que os ITRN análogos de timina e IP foram por muito tempo prescritos como parte da linha de terapia ARV preferencialmente preconizada na maioria dos países. Esses medicamentos continuam sendo utilizados como uma alternativa terapêutica (41, 42, 48), e tem sido considerados os principais fatores de risco para ocorrência de lipodistrofia (5).

Destaca-se, no entanto, de que a apresentação seletiva dos resultados da associação entre lipodistrofia e terapia ARV dificulta o estabelecimento preciso sobre quais medicamentos ARV estão, de fato, associados à lipodistrofia. Além disso, a análise por classes de medicamentos pode gerar conclusões não válidas para todos os medicamentos, pois medicamentos de uma mesma classe podem apresentar toxicidades diferentes (8). Dessa forma, é importante a condução de estudos que avaliem o perfil de segurança dos esquemas antirretrovirais e conduzam análises estatísticas sem limitação a medicamentos ou classes preliminarmente considerados como principais fatores de risco.

O surgimento da lipodistrofia modificou o manejo da infecção pelo vírus HIV, tendo sido alterados os esquemas de tratamento ARV preferencialmente recomendados ao longo do tempo (42). As informações disponíveis sobre a associação da terapia ARV

com a lipodistrofia são provenientes de estudos primários que apresentaram diferentes definições para as alterações na distribuição de gordura corporal, e, portanto, investigaram desfechos essencialmente distintos. Apesar da combinação dos estudos para a avaliação comparativa do risco de lipodistrofia associado à terapia ARV, bem como para a determinação ponderada das medidas de morbidade por meio de uma meta-análise, não se justificar na estrutura analítica dessa revisão sistemática, essa observação é potencialmente a mais relevante em relação ao problema de pesquisa ora investigado.

O emprego de definições distintas para lipodistrofia, bem como de diferentes métodos diagnósticos nas investigações, é comumente utilizado como provável explicação para a grande variação das medidas de prevalência observadas (49, 50). Contudo, não parece haver relato na literatura de estudos que avaliaram de maneira sistemática a variabilidade entre as medidas de morbidade de lipodistrofia, de acordo com as definições de caso e método diagnóstico empregado. O presente trabalho é, portanto inovador e com alto potencial de impactar positivamente as atividades de clínicas e de pesquisa sobre a lipodistrofia associada à terapia ARV. Ressalta-se que esse trabalho empregou uma metodologia sistemática e transparente para identificar, extrair dados, e avaliar qualitativamente os estudos primários publicados.

Os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas atualmente disponíveis para o manejo da infecção pelo HIV recomendam, de maneira geral, iniciar o tratamento com fármacos que apresentem menor capacidade de produzir lipodistrofia (51). Contudo, os achados da presente revisão sistemática não permitem estabelecer inferências a respeito da associação causal entre medicamentos específicos e a lipodistrofia, uma vez que os estudos disponíveis na literatura científica investigaram fatores de risco, incluindo à terapia ARV, para diferentes definições de lipodistrofia, definições essencialmente diferentes nos mais diversos critérios.

Por outro lado, a descrição sistemática das definições empregadas, incluindo as localizações anatômicas de distribuição anormal da gordura, e os métodos diagnósticos utilizados pelos diferentes estudos disponíveis, poderá auxiliar a

padronização de uma definição de caso de lipodistrofia, bem como o estabelecimento de método padrão-ouro para seu diagnóstico.

## **CONCLUSÃO**

A lipodistrofia, uma doença rara na população geral, tornou-se uma reação adversa 'muito comum' na população HIV positiva, sem tratamento definitivo e que interfere negativamente no prognóstico da infecção pelo HIV. Esse estudo demonstrou de forma contundente a urgente necessidade de uma padronização na definição de caso e do desenvolvimento de um critério diagnóstico preciso e amplamente aceito para a lipodistrofia. Somente considerando essa perspectiva, o avanço das pesquisas em lipodistrofia poderá influenciar no desenvolvimento de um plano de cuidado apropriado para o paciente e na determinação da morbidade associada a essa reação adversa e de seus fatores de risco.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BONFANTI, P. *et al.* Predictors of protease inhibitor-associated adverse events. **Biomed Pharmacother**, v. 55, n. 6, p. 321-323, 2001.
2. FERNANDES, A.P. *et al.* Lipodystrophy syndrome associated with antiretroviral therapy in HIV patients: considerations for psychosocial aspects. **Rev Lat Am Enfermagem**, v. 15, n. 5, p. 1041-1045, 2007.
3. AMMASSARI, A. *et al.* Relationship between HAART adherence and adipose tissue alterations. **J of Acquir Immune Defic Syndr**, v. 31, p. S140-S144, 2002.
4. CHEN D.; Misra A.; Garq A. Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 11, p. 4845-4856, 2008.
5. CARR, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. **AIDS**, v. 17, p. S141-S1488, 2003.
6. WOHL, D.A. Diagnosis and management of body morphology changes and lipid abnormalities associated with HIV Infection and its therapies. **Top HIV Med**, v. 12 n. 3, p. 89-93, 2004.
7. GRINSZTEJN, B. *et al.* Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. **Lancet Infect Dis**, v. 14, n. 4, p. 281-290, 2014.
8. UNIVERSITY OF YORK. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. **Centre for Reviews and Dissemination**. 2009.
9. HIGGINS, J. P. T.; Green S., (eds.). **Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions( version 5.1.0)**. The Cochrane Collaboration, 2011.
10. LANA, L. G. C. *et al.* Lipodystrophy among patients with HIV infection on antiretroviral therapy: a systematic review protocol. **BMJ Open**, v. 4, n. 3, 2014.
11. WELL, G. *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses 2010**. 2010. Disponível em : <[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)>. Acesso em: 23 agosto. 2014.
12. CHOU, R. *et al.* AHRQ series paper 4: assessing harms when comparing medical interventions: AHRQ and the effective health-care program. **J Clin Epidemiol**, v. 63, n. 5, p. 502-512, 2010.
13. STERNE, J.; HIGGINS, J.; REEVES, B. Extending the Cochrane Risk of Bias tool to assess risk of bias in non-randomised studies, Version 1.0.0.13. **Open representative group Meeting, 21st Cochrane Colloquium**, 13 Set. 2013.



14. NEYELOFF, J. L.; FUCHS, S. C.; MOREIRA, L. B. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. **BMC** ,n. 5, p. 52, 2012.
15. EGGER, M. *et al.* Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **BMJ**, v. 315, n. 7109, p. 629-634, 1997.
16. HUNTER, J.P. *et al.* In meta-analyses of proportion studies, funnel plots were found to be an inaccurate method of assessing publication bias. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 67, n. 8, p. 897-903, 2014
17. MASKEW, M. *et al.* Effectiveness and safety of 30 mg versus 40 mg stavudine regimens: a cohort study among HIV-infected adults initiating HAART in South Africa. **J Int AIDS Soc**, v. 15, n. 1, p. 13, 2012.
18. BOGNER, J.R. *et al.* Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**,v. 27, n. 3, p. 237-244, 2001.
19. BELLOSO, W.H *et al.* Agreement Analysis of Variables Involved in Lipodystrophy Syndrome Definition in HIV-Infected Patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**,n. 32, p. 104-111, 2003.
20. GASPAROTTO ,A.S. *et al.* Genetic polymorphisms in estrogen receptors and sexual dimorphism in fat redistribution in HIV-infected patients on HAART. **AIDS**,v. 26, n. 1, p. 19-26, 2012.
21. COURNIL ,A. *et al.* Reduced dose of stavudine and lipoatrophy in HIV-infected patients in Cameroon. **Antivir Ther**,v. 15, n. 7, p. 1039-1043, 2010
22. LUO, L. **et al.** Adiponectin and leptin levels in Chinese patients with HIV-related lipodystrophy: a 30-month prospective study. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 25, n. 12, p. 1265-1272, 2009.
23. HAN, S. *et al.* Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). **Endocr J**, v. 58, n. 6, p. 475-484, 2011.
24. TURCINOV, D. *et al.* Adherence to the Mediterranean diet is associated with a lower risk of body-shape changes in Croatian patients treated with combination antiretroviral therapy. **Eur J Epidemiol**, v. 24, n. 5, p. 267-274, 2009.
25. VISKOVIC ,K. *et al.* Assessment of ultrasound for use in detecting lipoatrophy in HIV-infected patients taking combination antiretroviral therapy. **AIDS Patient Care & Stds**, v. 23, n. 2, p. 79-84, 2009.

26. ASENSI, V. *et al.* IL-1beta (+3954C/T) polymorphism could protect human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) against lipodystrophic syndrome. **Genetics in Medicine**, v. 10, n. 3, p. 215-33, 2008.
27. BLANCO, F. *et al.* First-line therapy and mitochondrial damage: different nucleosides, different findings. **HIV Clin Trials**, v. 4, n. 1, p. 11-19, 2003.
28. GOUJARD, C. *et al.* Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-infected patients treated during primary infection. **AIDS**, v. 15, n. 2, p. 282-284, 2001.
29. BOUFASSA, F. *et al.* Lipodystrophy in 685 HIV-1-treated patients: influence of antiretroviral treatment and immunovirological response. **HIV Clin Trials**, v. 2, n. 4, p. 339-345, 2001.
30. SAINT-MARC, T. *et al.* Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: Preliminary results of the LIPOCO study. **AIDS**, v. 14, n. 1, p. 37-49, 2000.
31. PUJARI, S.N. *et al.* Lipodystrophy and dyslipidemia among patients taking first-line, world health organization-recommended highly active antiretroviral therapy regimens in Western India. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 39, n. 2, p. 199-202, 2005.
32. FREITAS, P. *et al.* Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. **BMC Infectious Diseases**, n. 11, p. 246, 2011.
33. RAKOTOAMBININA, B. *et al.* Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 27, n. 5, p. 443-449, 2001.
34. CAPILUPPI, B. *et al.* Metabolic disorders in a cohort of patients treated with highly aggressive antiretroviral therapies during primary HIV-1 infection. **AIDS**, v. 14, n. 12, p. 1861-1862, 2000.
35. ESTRADA, V. *et al.* Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. **Metabolism**, v. 55, n. 7, p. 940-945, 2006.
36. ZINN, R.J. *et al.* HIV-associated lipodystrophy in South Africa: the impact on the patient and the impact on the plastic surgeon. **J Plastic Reconstr Aesthet Surg**, v. 66, n. 6, p. 839-844, 2013.
37. VIRABEN, R.; AQUILINA, C. Indinavir-associated lipodystrophy. **AIDS**, v. 12, n. 6, p. F37-F39, 1998.
38. MASSIP, P. *et al.* Lipodystrophia with protease inhibitors in HIV patients. **Therapie**, v. 52, n. 6, p. 615, 1997.

39. DIEHL, L. A. *et al.* Prevalence of HIV-associated lipodystrophy in Brazilian outpatients: relation with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** v. 52, n. 4, p. 658-67, 2008.
40. DE WAALL, R.; COHEN, K.; MAARTENS, G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. e63623, 2013.
41. WORLD HEALTH ORGANIZATION REGIONAL OFFICE. Patient evaluation and antiretroviral treatment for adults and adolescents. Clinical Protocol for the WHO European Region (2012 revision) Secondary Patient evaluation and antiretroviral treatment for adults and adolescents 2012.
42. BRASIL.Ministério da Saúde. Procolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. **Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**,2013.
43. CARR, A. *et al.* An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. **Lancet**, v. 361, n. 9359, p. 726-735, 2003.
44. GEARING, R. E. *et al.* A methodology for conducting retrospective chart review research in child and adolescent psychiatry. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 15, n. 3, p.126-34, 2006
45. MENEZES DE PÁDUA, C.A., MOURA, C. S. Availability of Data on Adverse Reactions to Antiretroviral Drugs in Medical Charts According to the Naranjo Algorithm: An Example of a Brazilian Historical Cohort. **Clin Drug Investig**, v. 34, p. 395-492, 2014
46. POLO, R. *et al.* Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 24, n. 2, p. 96-117, 2006.
47. MALTA, M. *et al.*STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. **Rev Saude Publica**, v. 44, n. 3, p. 559-565, 2010.
48. EUROPEAN AIDS CLINICAL,SOCIETY, (EACS). **Guidelines**. 2013. Disponível em: <[http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf)>. Acesso em: 20 mai. 2014.
49. GRINSPOON, S.; CARR, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults, **N Engl J Med**, v. 352, n. 1, p. 48-62, 2005.
50. CARR, A. *et al.* Adverse effects of antiretroviral therapy. **Lancet.**, v.356, n.9239, p. 1423-30, 2000.
51. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH).**AIDS info: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.Secondary Guidelines**

**for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2012.**

Disponível em: <<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>>. Acesso em: 20 mai. 2014

**Tabela 1 - Estratégia de busca realizada nas bases de dados eletrônicas**

MEDLINE	EMBASE	LILACS	CINAHL	International Pharmaceutical Abstracts
1. exp Lipid Metabolism Disorders	1. 'Disorders of lipid and lipoprotein	Search terms used:	1. (MH 'Adipose Tissue+) or (MH 'Body	1. Lipid Metabolism Disorders.mp.
2. exp Body Composition	metabolism'/exp	1. LIPO\$ [Words]	Composition+')	2. Body Fat Distribution.mp.
3. lipoatrophy.mp.	2. 'Body composition'/exp	2. hiv infections	2. (MM 'Lipodystrophy+')	3. Lipodystrophy.mp.
4. lipohypertrophy.mp.	3. 'Subcutaneous fat disorder'/exp	[Words]	3. Lipohypertrophy	4. Lipoatrophy.mp.
5. Lipodystrophy.mp.	4. Lipodystrophy	3. anti-retroviral	4. Lipoatrophy	5. Lipohypertrophy.mp.
6. exp HIV Infection	5. Lipoatrophy	[Words]	5. Lipodystrophy	6. HIV infections.mp.
7. exp Anti-Retroviral Agents	6. Lipohypertrophy		6. (MH 'HIV infections+)	7. Nucleoside Reverse Transcriptase
8. Nucleoside Reverse	7. 'Human immunodeficiency virus		7. (MH 'Anti-HIV Agents+')	Inhibitors.mp.
Transcriptase Inhibitors.mp.	infection'/exp		8. 'Nucleoside Reverse Transcriptase	8. Non-Nucleoside reverse transcriptase
9. Non-Nucleoside reverse	8.' Anti-human immunodeficiency		Inhibitors'	inhibitors.mp.
transcriptase inhibitors.mp.	virus agent'/exp		9. 'Non-Nucleoside reverse transcriptase	9. Integrase Inhibitors.mp.
10. Integrase Inhibitors.mp.	9. 'Nucleoside Reverse		inhibitors'	10. Protease Inhibitors.mp.
11. Protease Inhibitors.mp.	Transcriptase Inhibitors'		10. 'Integrase Inhibitors'	11. Fusion Inhibitors.mp.
12. Fusion Inhibitors.mp.	10. 'Non-Nucleoside reverse		11. 'Protease Inhibitors'	12. Ccr5.mp.
13. Ccr5.mp.	transcriptase inhibitors'		12. 'Fusion Inhibitors'	13. 1 or 2 or 3 or 4 or 5
14. 1 or 2 or 3 or 4 or 5	11. 'Integrase Inhibitors'		13. Ccr5.mp.	14. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
15. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or	12. 'Protease Inhibitors'		14. 1 or 2 or 3 or 4 or 5	15. 13 and 14
12 or 13	13. Ccr5.mp.		15. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	
16. 14 and 15	14. 'Fusion Inhibitors'		16. 14 and 15	
	15. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6			
	16. 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or			
	13 or 14			
	17. 15 and 16			

**Figura 1- Descrição dos fenótipos de lipodistrofia**

<i>Lipohipertrofia</i>	<i>Lipoatrofia</i>	<i>Lipodistrofia mista</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obesidade abdominal;</li> <li>▪ aumento do perímetro torácico;</li> <li>▪ hipertrofia mamária em mulheres;</li> <li>▪ aumento da gordura lateral do pescoço;</li> <li>▪ aumento da gordura dorsal do pescoço;</li> <li>▪ lipomas dorso cervical e supra púbica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ perda de gordura na face;</li> <li>▪ perda de gordura nas nádegas;</li> <li>▪ perda de gordura nas pernas;</li> <li>▪ perda de gordura nos braços;</li> <li>▪ evidenciação das veias em músculos dos membros superiores e inferiores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ combinação de lipohipertrofia e lipoatrofia.</li> </ul>

---

**Fonte: Carr et al. (2003)(43)**

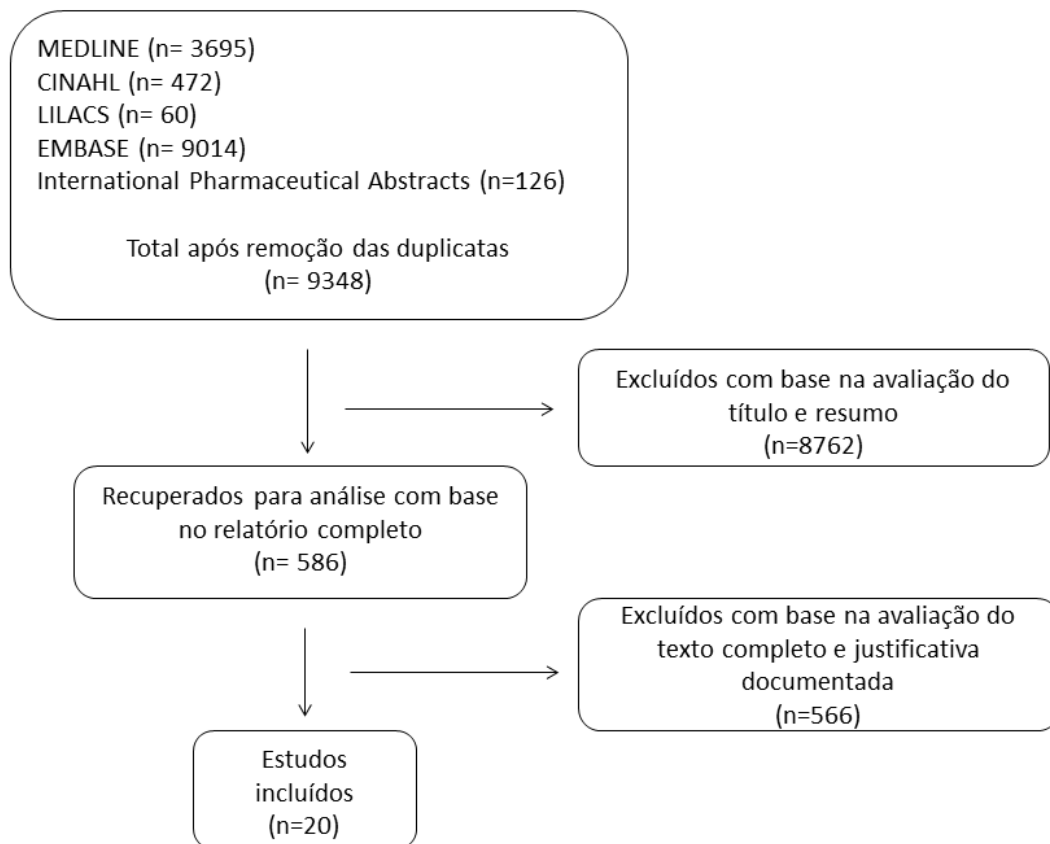
**Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos**

Tabela 2 - Avaliação dos domínios de risco de viés nos estudos incluídos

Estudo (ano)	Seleção dos participantes	Mensuração da exposição ao tratamento	Mensuração do resultado (efeito adverso)	Divulgação dos resultados	Controle das variáveis de confusão	Dados faltosos	Acompanhamento	Relato de conflito de interesse e financiamento
<b>Transversais</b>								
Belloso (2013)	Moderado	Sério	Moderado	Moderado	Moderado	Crítico	Moderado	Não informado
Boufassa (2001)	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Cournil (2010)	Sério	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Estrada (2006)	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Crítico	Moderado	Não informado
Freitas (2011)	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Gasparotto (2012)	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Crítico	Moderado	Não informado
Han (2009)	Crítico	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Pujari (2005)	Sério	Sério	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Saint-Marc (2000)	Sério	Sério	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Turcinov (2009)	Moderado	Moderado	Moderado	Crítico	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Viskovic (2009)	Moderado	Moderado	Moderado	Crítico	Moderado	Crítico	Moderado	Não informado
Zinn (2013)	Sério	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
<b>Prospectivos</b>								
Asensi (2008)	Moderado	Moderado	Moderado	Crítico	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Blanco (2003)	Moderado	Sério	Sério	Sério	Sério	Crítico	Moderado	Não informado
Bogner (2001)	Sério	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Capiluppi (2000)	Crítico	Crítico	Crítico	Moderado	Crítico	Moderado	Moderado	Não informado
Goujard (2001)	Sério	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Luo (2009)	Moderado	Sério	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Maskew (2012)	Moderado	Moderado	Crítico	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Não informado
Rakotoambinina (2001)	Sério	Sério	Moderado	Moderado	Moderado	Crítico	Moderado	Não informado

Legenda:

Risco de viés

- Baixo
- Moderado
- Sério
- Crítico
- Não informado



**Tabela 3 - Informações sobre a utilização de terapia ARV entre pacientes HIV positivo com e sem lipodistrofia**

Estudo	Pacientes com lipodistrofia		Pacientes sem lipodistrofia	
	Terapia ARV (n, %)	Tempo de exposição (meses)	Terapia ARV (n, %)	Tempo de exposição (meses)
<b>Transversais</b>				
<b>Belloso (n= 72)</b>	IP: 36 (67,9) Não expostos a IP: 6 (31,6)	Mediana (IQR) 40 (NI)	IP: 17 (32,1) Não expostos a IP: 13 (68,4)	Mediana (IQR) 25,5(NI)
<b>Boufassa (n= 685)</b>	AZT +IDV+ITRN: 31 (46,3) AZT + SQV/r ou RTV ou SQV+ITRN: 13 (46,4) d4T+IDV+ITRN: 152 (74,5) d4T+ SQV/r ou RTV ou SQV+ITRN: 31 (72,1) AZT +outros <sup>a</sup> : 48 (34,5) d4T +outros <sup>a</sup> : 93 (61,9) Outros <sup>b</sup> : 35 (67,3)	Média; dp 48,9; NI	AZT + IDV + ITRN: 36 (53,7) AZT + SQV/r ou RTV ou SQV + ITRN: 15 (53,6) d4T + IDV + ITRN: 53 (25,85) d4T + SQV/r ou RTV ou SQV + ITRN: 12 (27,9) AZT + outros <sup>a</sup> : 91 (65,5) d4T +outros <sup>a</sup> : 59 (38,8) Outros <sup>b</sup> : 17 (32,7)	Média; dp 36,7; NI
<b>Cournil (n= 243)</b>	AZT: 55 (50) d4T: 91 (68,4)	NI	AZT: 55 (50) d4T: 42 (31,6)	NI
<b>Estrada (n= 146)</b>	NI <sup>c</sup>	Média; dp 56,1; 28,6	NI <sup>c</sup>	Média; dp 47,6; 28,0
<b>Freitas (n= 345)</b>	IP: 98 (59,4) ITRN: 175 (62,7) ITRNN: 83 (63,8)	Mediana (IQR) 96 (5,0-10,0)	IP: 67 (40,6) ITRN: 104 (37,2=3) ITRNN: 47 (36,1)	Mediana (IQR) 48 (2,0-7,0)
<b>Gasparotto (n= 614)</b>	IP: 178 (58,94) AZT: 231 (47,5)	NI	IP: 124 (41,1) AZT: 255 (52,5)	NI
<b>Pujari (n= 180)</b>	AZT+3TC+NVP: 8 (26,7) d4T+3TC+NVP :75 (50)	NI	AZT+3TC+NVP:22 (73,3) d4T+3TC+NVP:75 (50)	NI
<b>Saint-Marc(n= 139)</b>	Terapia ARV <sup>d</sup> : 21 (53,8) HAART <sup>e</sup> : 61 (61) AZT: 16 (34,8) d4T: 66 (70,8)	NI	Terapia ARV <sup>d</sup> : 18 (46,1) HAART <sup>e</sup> : 39 (39) AZT: 30 (65,2) d4T: 27 (29,0)	NI
<b>Zinn (n= 479)</b>	d4T: 53 (12,3) Não expostos a d4T: 3 (6)	NI	d4T: 376 (87,6) Não expostos a d4T: 47 (94)	NI

**Tabela 3 - Informações sobre a utilização de terapia ARV entre pacientes HIV positivo com e sem lipodistrofia (continuação)**

Estudo	Pacientes com lipodistrofia		Pacientes sem lipodistrofia	
	Terapia ARV (n, %)	Tempo de exposição (meses)	Terapia ARV (n, %)	Tempo de exposição (meses)
<b>Prospectivos</b>				
<b>Asensi (n= 243)</b>	d4T: 59 (53,15)	Média; dp 99,3; 43,0	d4T: 52 (46,5)	Média; dp 89,3; 43,9
<b>Bogner (n= 115)</b>	IP:42 (57,5) Não expostos a IP: 14 (33,3) ITRNN: 14 (33,4) Não expostos a ITRN: 31 (42,5) AZT: 38 (50) d4T: 18 (46,1)	Média; dp 32,4; 13,3	IP:31 (42,5) Não expostos a IP: 28 (66,7) ITRNN: 28 (66,67) Não expostos a ITRN: 42 (57,53) AZT: 38 (50) d4T: 21 (53,85)	Média; dp 18,4; 16,6
<b>Capiluppi (n= 37)</b>	3TC+SQV: 2 (16,67) 3TC+SQV/r: 1 (4)	NI	3TC+SQV:10 (83,3) 3TC+SQV/r:24 (96)	NI
<b>Goujard (n= 84)</b>	Terapia ARV dupla: 0 (0) HAART <sup>e</sup> : 14 (18,9) HAART <sup>f</sup> : 0 (0) Outro <sup>g</sup> : 0 (0) IDV: 6 (18,2) RTV: 5 (23,8) NFV: 3 (50) SQV: 0 (0)	Média; dp 19,7;NI	Terapia ARV dupla:2 (100) HAART <sup>e</sup> : 60 (81,1) HAART <sup>f</sup> : 5 (100) Outro <sup>g</sup> : 4 (100) IDV: 27 (81,8) RTV: 16 (76,2) NFV: 13 (50) SQV: 4 (100)	Média; dp 18,7; NI
<b>Luo (n= 52)</b>	AZT: 1 (8,33) d4T: 26 (65) 3TC: 3 (21,4) ddl: 24 (63,2) NVP: 20 (50) EFV: 7 (63,6) IDV: 0 (0)	Tempo total de exposição: ≤12 = 1 paciente >12 = 26 pacientes >18 = 22 pacientes	AZT: 11 (91,7) d4T: 14 (35) 3TC: 11 (78,6) ddl: 14 (36,8) NVP: 20 (50) EFV: 4 (36,4) IDV: 1 (100)	Tempo total de exposição: 30

**Tabela 3 - Informações sobre a utilização de terapia ARV entre pacientes HIV positivo com e sem lipodistrofia (continuação)**

Estudo	Pacientes com lipodistrofia		Pacientes sem lipodistrofia	
	Terapia ARV (n, %)	Tempo de exposição (meses)	Terapia ARV (n, %)	Tempo de exposição (meses)
<b>Prospectivos</b>				
<b>Rakatoambinina (n= 175)</b>	AZT pré- HAART: 48 (29,4) d4T pré- HAART: 10 (43,5) 3TC pré- HAART: 18 (36,7) ddl pré- HAART: 34 (41,0) ddC pré- HAART: 33 (31,1) IDV: 38 (31,4) SQV: 4 (28,6) NFV: 1 (12,5) RTV: 8 (66,7) AZT:22 (24,4) d4T: 44 (36,4) 3TC: 50 (29,4) ddl: 6 (31,7) ddC: 8 (33,3) ABC: 5,95 (35,3)	Média; dp 20,0; 6,1 <sup>h</sup>	AZT pré- HAART: 117 (70,7) d4T pré- HAART: 13 (56,5) 3TC pré- HAART: 31 (63,3) ddl pré- HAART: 49 (59,0) ddC pré- HAART:73 (68,9) IDV: 103 (68,6) SQV: 10 (71,4) NFV: 7(87,5) RTV: 4 (33,3) AZT: 68(75,6) d4T: 76(63,6) 3TC: 120 (70,6) ddl: 13(68,4) ddC: 16 (66,7) ABC: 11 (64,7)	Média; dp 13,2; 20,4 <sup>h</sup>

Terapia ARV: terapia antirretroviral; HAART: terapia antirretroviral de alta atividade (do inglês : *highly active anti-retroviral therapy*)

IP: inibidor de protease; ITRN: inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa; ITRNN: inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa; AZT: zidovudina; d4T: estavudina; IDV: indinavir; RTV: ritonavir não associado; r: ritonavir combinado; SQV: saquinavir; 3TC: lamivudina; NVP: nevirapina; EFV: efavirenz; LPV: lopinavir; ddl: didanosina; NFV: nelfinavir; ABC: abacavir; ddC: zalcitabina

NI: não informado; IQR: intervalo interquartil; dp: desvio padrão

<sup>a</sup> Não incluindo IDV, RIT, SQV ou RIT/SQV; <sup>b</sup> Não incluindo ZDV, d4T, IDV, RIT, SQV ou RIT/SQV; <sup>c</sup> Apresenta o tempo de exposição às classes de terapia ARV em relação ao desfecho lipodistrofia; <sup>d</sup> Terapia ARV baseada em ITRN; <sup>e</sup> Inclui IP; <sup>f</sup> Não inclui IP; <sup>g</sup> Associação de mais de três fármacos; <sup>h</sup> Exposição a HAART.

**Tabela 4 - Descrição das características relacionadas ao desfecho de acordo com os estudos incluídos**

Estudo (ano)	Definição				Método diagnóstico	Julgamento da gravidade	Ocorrência do desfecho investigado n (%)
	Lipodistrofia (LD)	Lipohipertrofia (LH)	Lipoatrofia (LA)	Lipodistrofia mista (LM)			
<b>Transversais</b>							
<b>Belosso (2003)</b>	Uma ou mais alterações de gordura corporal, incluindo obesidade central isolada	Aumento dos seios, circunferência abdominal ou acúmulo de gordura dorsal	Diminuição do tecido adiposo na face, nádegas ou extremidades	-	Concordância entre avaliação do paciente (questionário) e avaliação clínica, realizada por médico não envolvido na atenção primária do paciente	Alterações ausentes, leves ou realçadas (escala ordinal) <sup>a</sup>	LD: 42 (58,3)
<b>Boufassa (2001)</b>	Uma ou mais alterações clínicas na distribuição de gordura (abdômen, seios, pescoço, tronco, face, membros, pele, cabelo e unhas) relatadas na literatura no momento do estudo <sup>a</sup>	Ganho de gordura isolado	Perda de gordura isolada	Lipohipertrofia e lipoatrofia em diferentes regiões corporais	Exame físico	Adição dos escores individuais: ausente (0), leve (1), moderada (2) ou grave (3)	LD: 403 (58,8) LH: 84 (12,2) <sup>b</sup> LA: 102 (14,9) <sup>b</sup> LM 217 (31,7)
<b>Cournil (2010)</b>	Acúmulo ou perda de gordura no pescoço, região dorso-cervical, peito, abdômen, face nádegas, braços e pernas LD Ampla: uma ou mais alterações de gravidade leve a grave.	Ganho de gordura em uma ou mais regiões do corpo, excluindo acúmulo abdominal isolado	Perda de gordura em uma ou mais regiões do corpo	Lipohipertrofia e lipoatrofia	Relato do paciente	Avaliada separadamente para cada local: ausente, leve, moderada ou grave	LD ampla: 146 (60) <sup>c</sup> LD grave: 44 (18,1) LH ampla: 88 (36,2) <sup>b</sup> LH grave: 28 (11,5) <sup>b</sup> LA ampla: 22 (9) <sup>b</sup>

**Tabela 4 - Descrição das características relacionadas ao desfecho de acordo com os estudos incluídos (continuação)**

Estudo (ano)	Definição				Método diagnóstico	Julgamento da gravidade	Ocorrência do desfecho investigado n (%)
	Lipodistrofia (LD)	Lipohipertrofia (LH)	Lipoatrofia (LA)	Lipodistrofia mista (LM)			
<b>Transversais</b>							
<b>Cournil (2010)</b>	LD grave: uma ou mais alterações corporais de gravidade moderada a grave			-			LA grave: 5 (2) <sup>b</sup> LM ampla: 36 (18,8) LM grave: 11 (4,5)
<b>Estrada (2006)</b>	Uma ou mais alterações moderadas na distribuição da gordura corporal	Deposição de gordura no abdômen ou na região dorso-cervical	Perda de gordura isolada no rosto ou extremidades	Acúmulo e perda de gordura	Concordância entre paciente e médico, emprego de questionários	Ausente, leve, moderada ou grave	LD: 99 (67,8) LH: 2 (1,4) <sup>b</sup> LA: 72 (49,3) <sup>b</sup> LM: 25 (17,1)
<b>Freitas (2011)</b>	NI <sup>d</sup>	NI <sup>d</sup>	NI	NI	Avaliação clínica	-	LD: 206 (59,7) <sup>e</sup>
<b>Gasparotto (2012)</b>	Distribuição anormal de gordura	Acúmulo de gordura na região abdominal e/ou região dorso-cervical	Perda de gordura na face e/ou membros	Lipohipertrofia e lipoatrofia	Exame físico	-	LD: 314 (51,14) LH: 83 (13,5) <sup>b</sup> LA: 127 (20,7) <sup>b</sup> LM: 104 (17)
<b>Han (2009)</b>	-	-	Perda de gordura subcutânea na face, nádegas, extremidades superiores e inferiores, proeminência vascular nas extremidades, esvaziamento das bochechas ou achatamento das nádegas	-	Concordância entre exame físico e anamnese realizados por um mesmo médico. Emprego de questionário diagnóstico de lipodistrofia (Carr 2003 e Van Griensven 2007)	-	LA: 35 (24,3)

**Tabela 4 - Descrição das características relacionadas ao desfecho de acordo com os estudos incluídos (continuação)**

Estudo (ano)	Definição				Método diagnóstico	Julgamento da gravidade	Ocorrência do desfecho investigado n (%)
	Lipodistrofia (LD)	Lipohipertrofia (LH)	Lipoatrofia (LA)	Lipodistrofia mista (LM)			
<b>Transversais</b>							
<b>Pujari (2005)</b>	Lipohipertrofia, lipoatrofia, e padrão misto	Aumento da quantidade de gordura no abdômen, pescoço ou seios	Esvaziamento de bochechas, perda de gordura nas extremidades ou achatamento das nádegas	Lipohipertrofia e lipoatrofia.	Autorrelato do paciente e confirmação clínica ou exame médico realizado por profissional que acompanhou o paciente desde o início do tratamento ARV	-	LD: 82 (46,1) LH: 40 (22,2) LA: 43 (24) LM: 17 (9,4)
<b>Saint Marc (2000)</b>	Acúmulo de gordura (mama, pescoço de Buffalo, aumento do tamanho da cintura, doença de Madelung) ou atrofia de gordura (de Bichat e/ou pré-auriculares, membros ou proeminência das veias dos membros).	Aumento progressivo em qualquer circunferência abdominal ou do peito, bolsas de gordura de dorso-cervical ou acúmulo de gordura supra clavicular	Alterações relevantes nos braços, pernas, tecido subcutâneo abdominal e face(perda da gordura de Bichat e/ou pré-auriculares)	Acúmulo de gordura e lipoatrofia	Anamnese e avaliação clínica. Lipoatrofia: autorelato do paciente e posterior confirmação qualitativa por exame físico		LD: 82 (59) LH: 9 (6,8) <sup>b</sup> LA: 34 (24,5) <sup>b</sup> LM: 39 (28)
<b>Turcinov (2009)</b>	Um ou mais sinais moderados ou graves e um ou mais sinais leves ou moderados de lipohipertrofia ou lipoatrofia	Iteração de gordura no pescoço, tórax, abdômen ou lipomas	Alteração de gordura na face, pernas, braços ou nádegas	Padrão misto de distribuição de gordura	Concordância entre autorelato do paciente (convidado a relatar se observou alterações corporais) e exame	Classificação <i>HOPS</i> , definida pelo paciente e confirmada pelo médico: ausente, leve, moderada ou grave clínico	LD: 75 (55,1) LH: 19 (23) <sup>a</sup> LA: 31 (23) <sup>a</sup> LM: 25 (18,3)

**Tabela 4 - Descrição das características relacionadas ao desfecho de acordo com os estudos incluídos (continuação)**

Estudo (ano)	Definição				Método diagnóstico	Julgamento da gravidade	Ocorrência do desfecho investigado n (%)
	Lipodistrofia (LD)	Lipohipertrofia (LH)	Lipoatrofia (LA)	Lipodistrofia mista (LM)			
<b>Transversais</b>							
<b>Turcinov (2009)</b>					(critérios do <i>US-based HIV Outpatient Study - HOPS</i> )		
<b>Viskovic (2009)</b>	-	-	Perda moderada ou grave de gordura na face e membros.	-	Concordância entre avaliação do paciente e exame clínico, emprego de questionários do estudo FRAM	Ausente ou leve (0) e moderada ou grave (1)	LA: 19 (12,6)
<b>Zinn (2013)</b>	Lipohipertrofia ou lipoatrofia	Acúmulo de gordura abdominal e aumento dos seios.	Atrofia de gordura periférica (face, braços, nádegas ou coxas)		Relato do paciente ou diagnóstico médico com confirmação do paciente e presença de registro de ocorrência de lipodistrofia no banco de dados eletrônico da clínica. Sintomas do peito e da mama foram avaliados através de dois questionários: <i>Gynaecomastia</i>		LD: 56 (11,7)

**Tabela 4 - Descrição das características relacionadas ao desfecho de acordo com os estudos incluídos (continuação)**

Estudo (ano)	Definição				Método diagnóstico	Julgamento da gravidade	Ocorrência do desfecho investigado n (%)
	Lipodistrofia (LD)	Lipohipertrofia (LH)	Lipoatrofia (LA)	Lipodistrofia mista (LM)			
<b>Transversais</b>							
<b>Zinn (2013)</b>					<i>Evaluation Questionnaire e Breast-related Symptoms Questionnaire</i>		LD: 56 (11,7)
<b>Prospectivos</b>							
<b>Asensi (2008)</b>	Aumento de gordura no abdômen, mama ou região dorso-cervical, depósito de tecido adiposo sobre as glândulas parótidas, perda de gordura nos braços pernas ou na região temporal, redução da relação quadris-nádegas ou afundamento das bochechas com gravidade severa ou score total maior que 7	NI	NI	NI	Avaliação direta do paciente e avaliação médica <sup>a</sup>	Concordância entre paciente e médico na avaliação de cada sinal: ausente (0 ponto), leve (visível somente à investigação específica, sem alteração nas roupas, 1 ponto), moderada (facilmente observada pelo paciente ou médico, as roupas tornam-se apertadas ou soltas, 2 pontos), grave (óbvio para um observador casual, necessário	LD: 90 (37) LH: 25 (10,3) <sup>b</sup> LA: 65 (26,7)



**Tabela 4 - Descrição das características relacionadas ao desfecho de acordo com os estudos incluídos (continuação)**

Estudo (ano)	Definição				Método diagnóstico	Julgamento da gravidade	Ocorrência do desfecho investigado n (%)
	Lipodistrofia (LD)	Lipohipertrofia (LH)	Lipoatrofia (LA)	Lipodistrofia mista (LM)			
<b>Prospectivos</b>							
<b>Asensi (2008)</b>						mudança no tamanho da roupa, 3 pontos)	
<b>Blanco (2003)</b>	Acúmulo de gordura e lipoatrofia.	NI	NI	-	Auto avaliação do paciente e exame físico.	-	LH: 11,23 (14,8) LA: 20,57 (27)
<b>Bogner (2001)</b>	Uma ou mais alterações morfológicas no abdômen, peito, pescoço, face ou membros.	Um ou mais sinais de hipertrofia no abdômen, peito ou pescoço.	Um ou mais sinais de atrofia na face ou membros.		Autorrelato do paciente de atrofia de gordura; ou avaliação por médico ou enfermeira que acompanhou o paciente desde o início da terapia ARV; ou ou por comparação de fotografias com a fisionomia no momento realizada por médico que desconhecia a terapia do paciente.		LD: 56 (48,7) LH: 33 (28,7) LA: 39 (33,9)

**Tabela 4 - Descrição das características relacionadas ao desfecho de acordo com os estudos incluídos (continuação)**

Estudo (ano)	Definição				Método diagnóstico	Julgamento da gravidade	Ocorrência do desfecho investigado n (%)
	Lipodistrofia (LD)	Lipohipertrofia (LH)	Lipoatrofia (LA)	Lipodistrofia mista (LM)			
<b>Prospectivos</b>							
<b>Capiluppi (2000)</b>	NI	-	-	-	Avaliação física.	-	LD: 3 (8,1)
<b>Goujard (2001)</b>	Um ou mais sinais clínicos de hipertrofia abdominal ou mamária, atrofia de gordura dos membros ou da almofada de Bichat, flebomegalia ou alopecia	-	-	-	Exame físico.	Nenhum (0), leve (1), moderado (2) ou grave (3).	LD: 14 (16,7)
<b>Luo (2009)</b>	Um ou mais sinais moderados de obesidade central ou lipoatrofia subcutânea	Aumento da circunferência abdominal, mama ou almofada de gordura dorso-cervical	Afundamento das bochechas, proeminência das veias superficiais dos membros ou achatamento das nádegas	NI	Concordância entre paciente e do avaliador clínico com emprego de questionários	Concordância entre paciente e avaliador clínico: ausente, leve, moderada ou severa	LD: 27 (52)
<b>Maskew (2012)</b>	-	-	NI	-	Presença de diagnóstico clínico no prontuário <sup>a</sup>	-	LA: 85 (2)
<b>Rakotoambinina (2001)</b>	Acúmulo de gordura no abdômen e tórax ou perda de gordura na face e membros	NI	NI	Acúmulo de gordura no abdômen e lipoatrofia periférica	Avaliação semiquantitativa de acordo com queixas do paciente e exame físico <sup>a</sup>	-	LD: 51 (29) LH: 5 (2,8) <sup>b</sup> LA: 16 (9,1) <sup>b</sup> LM: 30 (17,1)

NI: não informado.

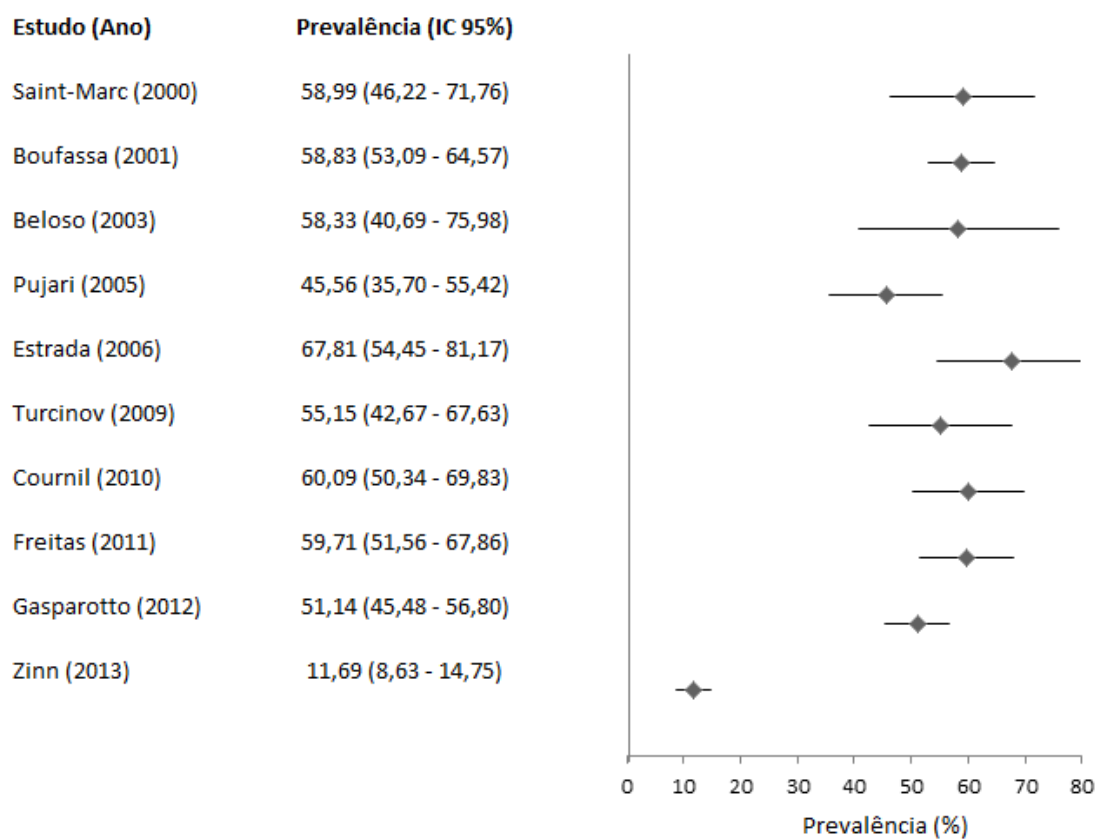
<sup>a</sup> Informação registrada de maneira fidedigna ao relatado no estudo primário; <sup>b</sup> Fenótipos isolados; <sup>c</sup> O estudo reporta a ocorrência de lipodistrofia de acordo com dois tipos de gravidade. Para fins de análise, foram incluídos na revisão sistemática os dados de lipodistrofia, lipoatrofia, lipohipertrofia e lipodistrofia mista de gravidade leve a grave; <sup>d</sup> Os autores informam a utilização de uma definição de lipodistrofia já descrita na literatura, mas a referência não pode ser localizada; <sup>e</sup> Não foi possível extrair os dados da prevalência de lipoatrofia, lipohipertrofia e lipodistrofia mista.

Tabela 5 - Domínios reportados nas definições dos desfechos nos estudos incluídos

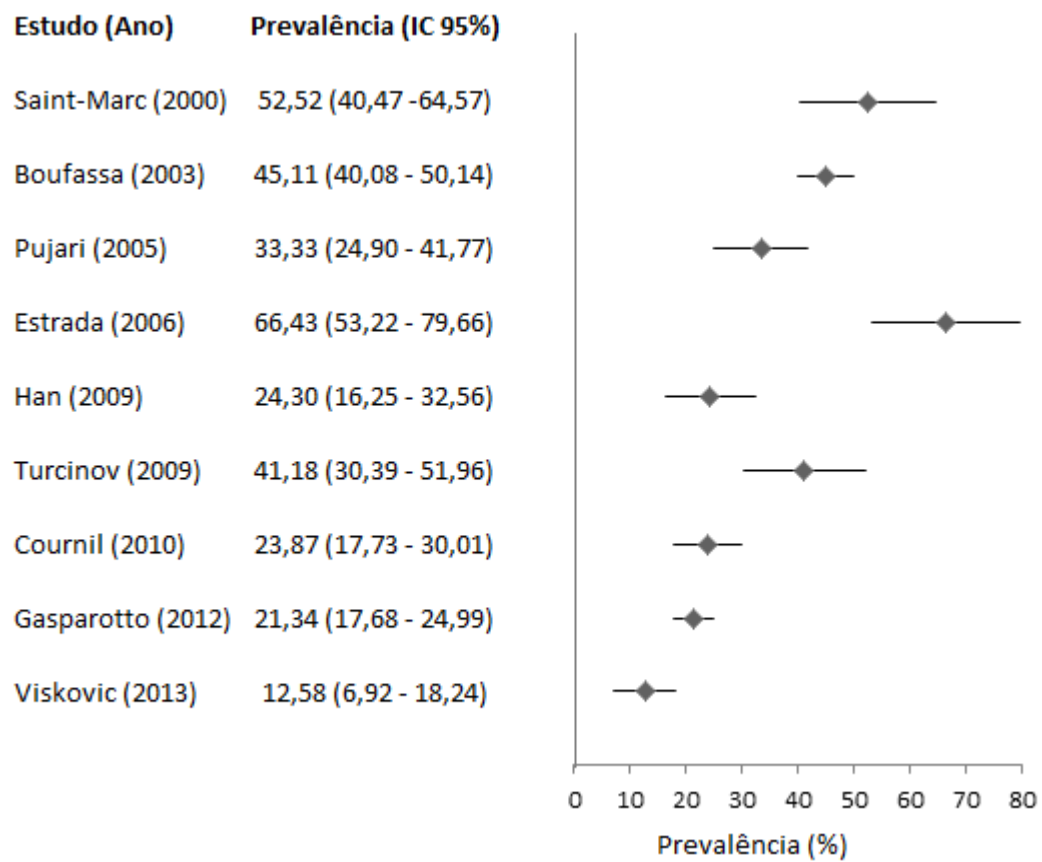
Domínios reportados na descrição do desfecho	Estudo (ano)															
	Saint Marc (2000)	Rabotoambinina (2001)	Goujard (2001)	Bogner (2001)	Boufassa (2001)	Beloso (2003)	Pujari (2005)	Estrada (2006)	Asensi (2008)	Viskovic (2009)	Turcinov (2009)	Han <sup>a</sup> (2009)	Luo (2009)	Cournil (2010)	Gasparotto (2012)	Zinn (2003)
Gravidade	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-
Abdômen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Peito	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+
Tórax	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Tronco	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pescoço	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-
Região dorso-cervical	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-
Região dorsal	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região supra-clavicular	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lipomas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Obesidade central	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glândulas parótidas	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Flebomegalia	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Doença de Mandlung	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extremidades	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-
Membros	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+
Tecido subcutâneo abdominal	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Proeminência das veias dos membros	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Face	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Gordura de Bichat	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região pré-auricular	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esvaziamento das bochechas	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-
Região temporal	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Nádegas	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+
Quadril	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Relação quadril-nádegas	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Alopécia	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cabelo	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unhas	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pele	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> Investigaram apenas a ocorrência de lipoatrofia.

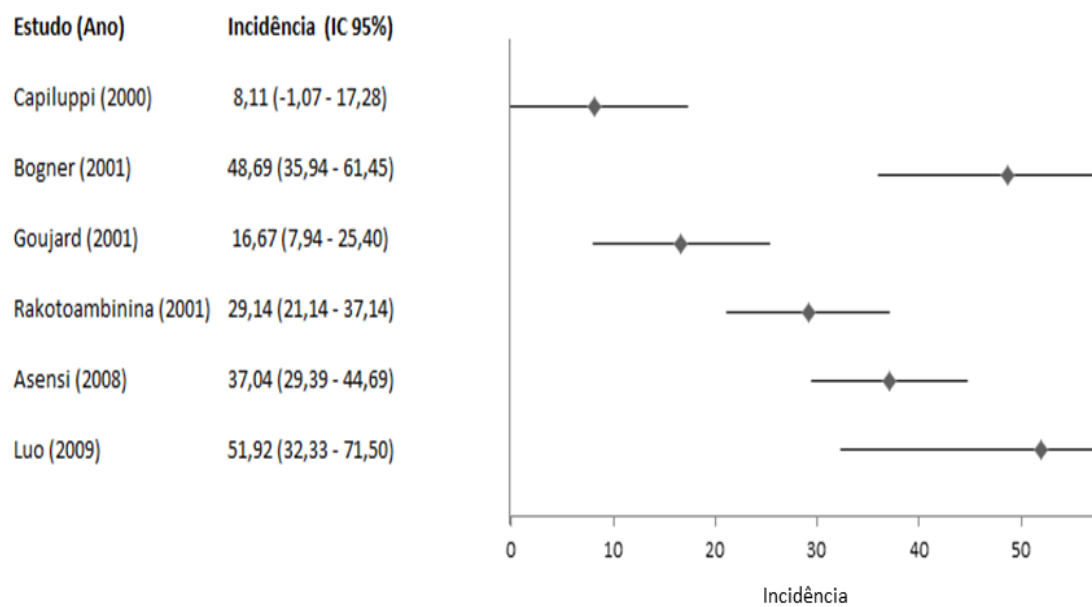
**Figura 3 - Forest plot** resumando comparações indiretas da prevalência estimada para lipodistrofia a partir de diferentes definições de caso



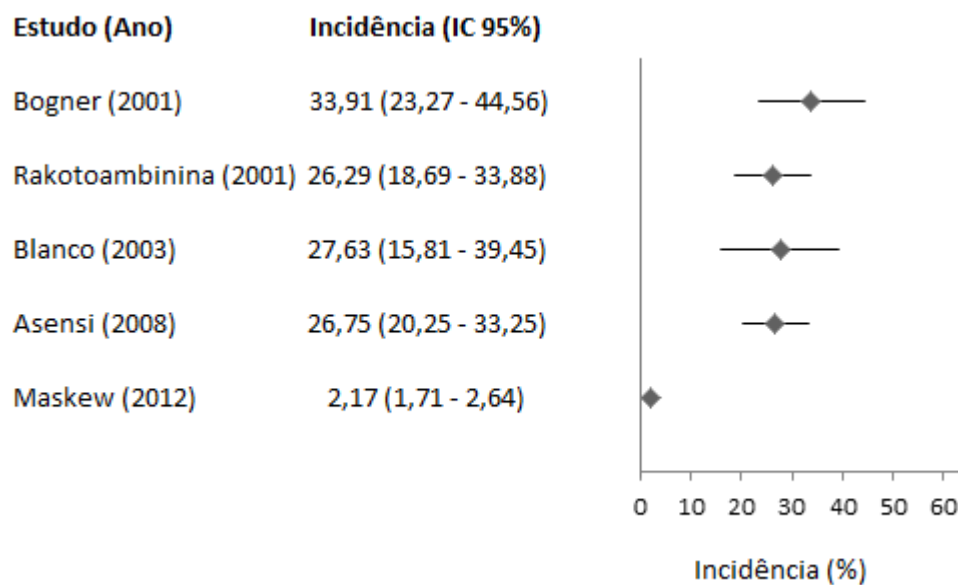
**Figura 4 - Forest plot** resumando comparações indiretas da prevalência estimada para lipoatrofia a partir de diferentes definições de caso



**Figura 5 - Forest plot** resumando comparações indiretas da incidência estimada para lipodistrofia a partir de diferentes definições de caso



**Figura 6 - Forest plot** resumando comparações indiretas da incidência estimada para lipoatrofia a partir de diferentes definições de caso



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa dissertação foi realizada para avaliar a ocorrência da lipodistrofia por meio de uma revisão sistemática da literatura. Devido a relevância dessa reação adversa, o número de publicações de estudos sobre a lipodistrofia tem crescido nos últimos anos. Entretanto, as informações disponíveis na literatura científica permaneciam imprecisas e, aparentemente, não estavam contribuindo de forma significativa para a determinação da real morbidade e dos fatores de risco associados à lipodistrofia. Dessa forma, a realização de uma revisão sistemática para o estudo do perfil de ocorrência da lipodistrofia destacava-se com especial relevância para o aprimoramento de nossos conhecimentos sobre essa importante reação adversa.

Os resultados dessa revisão sistemática indicam que os estudos primários estão definindo e investigando a lipodistrofia de maneiras distintas. Portanto, a avaliação da frequência de ocorrência da lipodistrofia e de seus fatores de risco tem sido essencialmente limitada pela heterogeneidade na compreensão da caracterização clínica de um caso de lipodistrofia, e dos fenótipos a ela associados. A variedade dos métodos de diagnósticos empregados nos estudos analisados contribui ainda mais para que as diferentes pesquisas representem, de fato, uma constelação de análises direcionadas para condições clínicas diferentes.

Esse panorama determina importantes lacunas nos conhecimentos sobre a lipodistrofia e certamente limita o avanço das pesquisas na área e o aprimoramento do cuidado dispensado ao paciente HIV positivo em tratamento ARV que desenvolve lipodistrofia, lipoatrofia ou lipohipertrofia.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GOTTLIEB M.S. *et al.* Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **N Engl J Med**, v. 305, n.24, p.1425-1431,1981.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids, e Hepatites Virais. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/historia-da-aids>>. Acesso 04 agost. 2014
3. U.S. Department of health and human services. HIV/AIDS: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2013. Disponível em: <<http://www.niaid.nih.gov/topics/HIVAIDS/Understanding/howHIVcausesAIDS/Pages/howhiv.aspx>> Acesso em 09 jul. 2014.
4. ROTHENBERG, R *et al.* Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City. **N Engl J Med.**, n. 317p. 1297-302, 1987.
5. KENNETH,B. H. *et al.* Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. **Lancet.**, n. 2, p. 598-600, 1981.
6. BARNES, D.M. Promising results halt trial of anti-AIDS drug. **Science.**, v. 234, n. 4772, p. 15-16, 1986.
7. PALELLA, F. J.J. *et al.* Declining Morbidity and Mortality among patients with advanced immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med.**, v. 338, n. 13, p. 853-860, 1998.
8. CARR, A. *et al.* Adverse effects of antiretroviral therapy. **Lancet.**, v.356, n.9239, p. 1423-30, 2000.
9. BONFANTI, P. *et al.* Predictors of protease inhibitor-associated adverse events. **Biomed Pharmacother**, v. 55, n. 6, p 321-323,2001.
10. VIRABEN, R.; AQUILINA, C. Indinavir-associated lipodystrophy. **AIDS.**, v. 12, n. 6, p. F37-F39, 1998.
11. MASSIP, P.*et al.* Lipodystrophia with protease inhibitors in HIV patients. **Therapie**, v. 52, n. 6, p. 615, 1997.
12. HERRY,I.B.L. *et al.* Hypertrophy of the breasts in a patient treated with indinavir. **Clin Infect Dis**, n. 25, p. 937-938, 1997.
13. LO, J.C.M.K *et al.* 'Buffalo hump' in men with HIV-1 infection. **Lancet.**, n. 351, p. 867-870, 1998.

14. MILLER, K. K. *et al.* Pseudo-Cushing's syndrome in human immunodeficiency virus infected patients. **Clin Infect Dis**, v. 27, p. 68–72, 1998.
15. FERNANDES, A.P. *et al.* Lipodystrophy syndrome associated with antiretroviral therapy in HIV patients: considerations for psychosocial aspects. **Rev Lat Am Enfermagem**, v. 15, n. 5, p. 1041-1045, 2007.
16. CARR, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. **AIDS**, v. 17, p. S141-S1488, 2003.
17. WOHL, D.A. Diagnosis and management of body morphology changes and lipid abnormalities associated with HIV Infection and its therapies. **Top HIV Med**, v. 12 n. 3, p. 89-93, 2004.
18. GRINSZTEJN, B. *et al.* Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. **Lancet Infect Dis**, v. 14, n. 4, p. 281-290, 2014.
19. FREITAS, P. *et al.* Impact of Lipodystrophy on the prevalence and components of metabolic syndrome in HIV-infected patients. **BMC Infectious Diseases**, n. 11, p. 246, 2011.
20. CARR, A. *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS**, v. 12, n. 7, p. F51-F58, 1998.
21. CARR, A. *et al.* Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. **Lancet**, v. 353, n. 9170, p. 2093-2099, 1999.
22. SAINT-MARC, T. *et al.* A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. **AIDS**, v. 13, n. 13, p. 1659-1667, 1999.
23. POLO, R. *et al.* Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 24, n. 2, p. 96-117, 2006.
24. McCOMSEY, G.A. *et al.* Role of mitochondria in HIV lipodystrophy: insight into pathogenesis and potential therapies. **Mitochondrion**, v. 4, n. 2, p. 111–118, 2004.
25. European, AIDS, Clinical, Society, (EACS). **Guidelines**. 2013. Disponível em: <[http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf)> Acesso em 04 jul 2014.
26. GRUPO DE ESTÚDIO DEL SIDA. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Secondary Documento de consenso de

Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2013. Disponível em: <<http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/dcyrc/gesidadcyrc2013-tar-adulto.pdf>>. Acesso em 04 jul. 2014.

27. AIDS inf. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2013. Disponível em < <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>>. Acesso 22. mai. 2014

28. ARGENTINA. Ministerio de Salud. Guía para el manejo de los pacientes adultos com infección por VIH. 2013. **Direction de Sida y ETS**. Disponível em < [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000109cnt-2013-05\\_guia-manejo-pacientes-adultos.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000109cnt-2013-05_guia-manejo-pacientes-adultos.pdf)>. Acesso em 08 jun. 2014.

29. MOÇAMBIQUE. Ministério da saúde..Guia de Tratamento Antiretroviral e Infecções Oportunistas no Adulto, Adolescente e Grávida. Secondary. 2009/2010. **Direção Nacional de Assistência Médica - República de Moçambique** Disponível em: <[http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/mozambique\\_art.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/mozambique_art.pdf)>. Acessado em 11 jun 14

30. BRASIL. Ministério da Saúde. Procolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. **Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**. 2013.

31. MÉXICO. Secretaría de Salud. Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH. Secondary 2012. Disponível em <[http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/atencion/GUIA\\_ARV\\_2012.pdf](http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/atencion/GUIA_ARV_2012.pdf)> . Acesso 18 jan. 2014

32. WHO. Programme on HIV/AIDS Global Report on the global AIDS. Genebra. **WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)**, 2013.

## APÊNDICE

## Apêndice A – Formulário de extração de dados para estudos prospectivos

Ref ID	Primeiro autor	Periódico	Ano	Revisor

### PARTE I: CONFERÊNCIA DOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

<b>Objetivos</b>	
<b>Medidas de ocorrência</b>	<input type="checkbox"/> Incidência <input type="checkbox"/> Prevalência <input type="checkbox"/> Inconclusivo
<b>População (Pacientes Incluídos)</b>	
<b>Tipo de Estudo</b> <input type="checkbox"/> O desenho do epidemiológico declarado esta correto. <input type="checkbox"/> O desenho do epidemiológico declarado esta incorreto. É necessário corrigir a informação: _____	Desenho declarado: <input type="checkbox"/> Coorte prospectiva <input type="checkbox"/> Coorte retrospectiva <input type="checkbox"/> Seccional <input type="checkbox"/> Caso-controle <input type="checkbox"/> Ensaio clínico <input type="checkbox"/> Serie de casos <input type="checkbox"/> Outro, especifique:

### Elegibilidade

Cheque a elegibilidade do estudo de acordo com os Critérios de Inclusão de Estudo (ver Protocolo). Se o estudo deve ser excluído, registre abaixo a informação que deverá ser incluída na 'Tabela de estudos excluídos'.

Incluído       Excluído       Indefinido

### Registro de Atividades

Todas as decisões com relação ao artigo devem ser documentadas (contato com autores, identificação de duplicação de publicação, reuniões de consenso, complementação de informação, etc).

## PARTE II: MÉTODO, PARTICIPANTES E CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

## ❖ ESTUDO

Objetivo principal	
	<input type="checkbox"/> Medida primária <input type="checkbox"/> Medida secundaria
Ano, Cidade/ País Local (Hospital/Serviço de Saúde) Único Centro, Multicêntrico	
Critérios de inclusão	
Critérios de exclusão	
Fonte da população	
Tamanho da amostra (n/ N)	
Período de acompanhamento (meses, anos, outros)	
Perdas (registrar motivo)	
Outras informações	

## ❖ PARTICIPANTES

Defina a comparação em estudo (ex: pacientes HIV em uso de TARV 1 X HIV em uso de TARV 2)

Grupo 1 (n)	
Grupo 2(n)	

	Amostral Total	Grupo 1	Grupo 2
Idade* (média, desvio padrão, mediana, amplitude, etc.)			
Sexo (totais, %, etc)			

\*Registrado no momento inicial do estudo, se outro especificar: \_\_\_\_\_

## ▪ Detalhes da infecção

	Amostra Total	Grupo 1	Grupo 2
Fonte de infecção pelo HIV ( <i>Usuários de drogas injetáveis; Homossexual; Heterossexual; Uso de produtos derivados do sangue, outros</i> )			
Idade no momento da infecção/diagnóstico pelo HIV (média, desvio padrão, mediana, amplitude, etc.)			
Duração da infecção pelo HIV*(média, desvio padrão, mediana, amplitude, etc.)			
CD4* (células/mm <sup>3</sup> ) (média, desvio padrão, %) <i>Registrar, preferencialmente, o valor de NADIR.</i>			
Carga Viral* (cópias/mL) (média, desvio padrão, %)			
Categoria de AIDS* (CDC)			

\*Registrado no momento inicial do estudo, se outro especificar: \_\_\_\_\_

▪ **Dados sobre a TARV inicial**

		Amostra Total	Grupo 1	Grupo 2
Número de participantes virgens de tratamento no início do estudo				
Número de participantes <b>não virgens</b> de TARV no <b>início</b> do estudo				
TARV inicial do paciente	Esquema			
	Percentual de participantes			
	Tempo médio de uso (dias, meses ou anos)			
TARV inicial do paciente	Esquema			
	Percentual de participantes			
	Tempo médio de uso (dias, meses ou anos)			
TARV inicial do paciente	Esquema			
	Percentual de participantes			
	Tempo médio de uso (dias, meses ou anos)			
Tempo médio total de exposição à TARV (especifique meses, anos, outro)				
Outras informações relevantes				



## ❖ LIPODISTROFIA

Definição de lipodistrofia:	Lipohipertrofia	Lipoatrofia	Lipodistrofia mista
<p>LIPOHIPERTROFIA: hipertrofia mamária, aumento do perímetro torácico, aumento da gordura lateral do pescoço, aumento da gordura dorsal do pescoço, gordura de "búfalo", lipomas, obesidade abdominal.</p> <p>LIPOATROFIA: perda de gordura na face, perda de gordura nas nádegas, perda de gordura nas pernas, perda de gordura nos braços, evidência das veias.</p> <p>LIPODISTROFIA MISTA: combinação de lipohipertrofia e lipoatrofia</p>			
Tipo de diagnóstico (autorrelato, registro médico, exame de imagem). Registrar e detalhar se mais de um critério diagnóstico foi utilizado.			
Julgamento da causalidade da lipodistrofia (possível, provável, etc.). Informar critério utilizado.			
Julgamento da gravidade da lipodistrofia (leve, moderada, grave). Informar critério utilizado.			
Média de idade no momento do diagnóstico da lipodistrofia (média, desvio padrão, mediana, amplitude, etc.)			
Sexo (totais, %, etc)			

▪ **Lipodistrofia - Medidas Primárias**

			<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
<b>Desfechos</b>	<b>Especificação do desfecho</b>	<b>Ocorrência total do desfecho n (eventos)</b>	<b>Ocorrência total do desfecho no grupo n (eventos)</b>	<b>Ocorrência total do desfecho no grupo n (eventos)</b>
Desfecho A				
Desfecho B				
Desfecho C				
Desfecho D				
Desfecho E				
Desfecho F				

\* Registrar se resultados estimados ou calculados usando alguma fórmula \_\_\_\_\_

▪ Esquema de TARV para pacientes com lipodistrofia

		Esquemas																	
Desfechos	Anteriores ao diagnóstico de lipodistrofia									Posteriores ao diagnóstico de lipodistrofia									
	Esq. 1	Perce ntual de ocorr ência do desfe cho (n, %)	Duraç ão	Esq.2	Perce ntual de ocorr ência do desfe cho (n, %)	Duraç ão	Esq.3	Perce ntual de ocorr ência do desfec ho (n, %)	Dura ção	Esq.1	Perce ntual de ocorr ência do desfe cho (n, %)	Dura ção	Esq.2	Perce ntual de ocorr ência do desfe cho (n, %)	Duraç ão	Esq.3	Perce ntual de ocorr ência do desfe cho (n, %)	Duraç ão	
Desfecho A																			
Desfecho B																			
Desfecho C																			
Desfecho D																			
Desfecho E																			
Desfecho F																			

▪ **Esquema de TARV de pacientes sem lipodistrofia**

<b>Pacientes que não desenvolveram lipodistrofia</b>		
<b>Outros Esquemas</b>	<b>Percentual de participantes segundo esquema (n, %)</b>	<b>Tempo médio de uso(dias, meses ou anos)</b>

▪ **Lipodistrofia - Medidas secundárias**

	<b>Método diagnóstico/Critério</b>	<b>Amostra Total</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
Altura** (média, desvio padrão, %)				
Peso**(kg) (média, desvio padrão, amplitude, %)				
IMC** (média, desvio padrão, amplitude, %)				
Circunferência da cintura** (média, desvio padrão, amplitude, %)				
Relação cintura/quadril**				
Percentual de gordura corporal** (média, desvio padrão, amplitude, %)				
Espessura das pregas cutâneas** (bíceps, tríceps, supraílica e subescapular)				

\*\*Registrado no momento do diagnóstico de lipodistrofia, se outro especificar: \_\_\_\_\_

**Registro das alterações das medidas corporais**

--

**Outras Informações sobre o desfecho que possam ser relevantes/Resumo de resultados importantes (listados no resumo, por exemplo)**

--

- **Estilo de vida**

	Amostra Total	Grupo 1	Grupo 2
Álcool* (totais, %, etc)			
Tabagismo* (totais, %, etc)			
Outras substâncias* (totais, %, etc)			

\*Registrado no momento inicial do estudo, se outro especificar: \_\_\_\_\_

- **História familiar**

	Método diagnóstico/Critério	Amostra Total	Grupo 1	Grupo 2
Diabetes tipo 2 (totais, %, etc)				
Hipertensão (totais, %, etc)				
Evento cardiovascular (totais, %, etc)				
Dislipidemia (totais, %, etc)				

▪ **Fatores de Risco**

	Método diagnóstico/Critério	Amostra Total	Grupo 1	Grupo 2
Colesterol total* (média, desvio padrão, %)				
HDL* (média, desvio padrão, %)				
LDL* (média, desvio padrão, %)				
Triglicérides* (média, desvio padrão, %)				
Glicemia* (média, desvio padrão, %)				
Pressão arterial* (média, desvio padrão, %)				
Síndrome metabólica* (média, desvio padrão, %)				
Co-morbidades* (Hepatite C, tuberculose, outros)				

\*Registrado no momento inicial do estudo, se outro especificar: \_\_\_\_\_

<b>Registro de diagnóstico de:</b>	Método diagnóstico/Critério	Amostra Total	Grupo 1	Grupo 2
Diabetes tipo 2 (totais, %, etc)				
Hipertensão (totais, %, etc)				
Evento cardiovascular (totais, %, etc)				
Dislipidemia (totais, %, etc)				

**PARTE III: REFERÊNCIAS A OUTROS ESTUDOS**

Este estudo inclui alguma referência a relatórios publicados potencialmente elegíveis não identificados para esta avaliação? Qual?

Este relatório inclui quaisquer referências a dados inéditos de estudos potencialmente elegíveis que não foram identificados para esta avaliação? Se sim, dar o nome da lista de contato e detalhes.

### Apêndice B - Critérios para avaliação do risco de viés em estudos incluídos

Domain	Screening question	Signalling answer (✓: Yes; ✗: No; ?: Unclear)	Judgment on RoB (Low, Moderate, Serious, Critical)
<b>Selection of participants</b>	Prospective identification of participants and exposure to treatment		
	Participants were selected as consecutive or random cases		
	Description of participant source and inclusion and exclusion criteria was provided		
	Representative sample of the population (adolescents, adults, elderly people <sup>a</sup> , males and females)		
<b>Measurement of exposure to treatment</b>	Secure measurement of exposure status (e.g. surgical record, administrative data)		
	Co-treatments were reported and balanced across groups		
	Study was designed to minimise treatment switches and rates of treatment switches were reported		
<b>Measurement of outcome (adverse effect)</b>	Precise definition of the adverse effect was provided		
	Active ascertainment for data collection of the adverse effect		
	Secure measurement of outcome status (e.g. clinical evaluation, structured interview or self-report whether appropriate)		
	Methods for outcome assessment were comparable across groups		
	Specification on who ascertained the adverse effect diagnosis is provided		
	Training of assessor ascertaining the adverse effect diagnosis		
<b>Results reporting</b>	Reporting of timing and frequency of collection of the adverse effect data		
	Selective reporting of the adverse effect based on exploratory analysis		
<b>Confounding</b>	Selective reporting of the adverse effect based on outcome results from among different subgroups		
	Appropriate pre-intervention analysis controlling for critical confounding domains (analysis at baseline)		
<b>Missing data</b>	Statistical adjustment: multivariate analysis conducted, with adjustment for potentially confounding factors which could influence the adverse effect measurement		
	Total number of participants affected by the adverse effect was specified for each study arm		
<b>Follow-up</b>	The study provides both point measures and measures of risk for the adverse effect outcome		
	Follow-up rate ≥ 85% or non-participation detailed at each stage		
<b>Funding/Conflict of interest</b>	Length of follow-up (≥ 12 months) <sup>b</sup>		
	Author disclosure any conflict of interest or industry funding was reported		

<sup>a</sup> Children were not considered in the systematic review protocol; <sup>b</sup> This was a pragmatic decision for long-term adverse effect.



### Apêndice C- Justificativa para exclusão dos estudos considerados potencialmente relevantes

<b>Estudos</b>	<b>Justificativa para exclusão</b>
(1-105)	Estudo observacional que estuda a lipodistrofia, mas não investiga a prevalência ou a incidência desse desfecho
(26, 28, 41, 51, 106-333)	Impossível garantir que pelo menos 95% da amostra foi exposta a terapia antirretroviral por um período mínimo seis meses; ou a lipodistrofia não foi investigada em relação a diferentes esquemas antirretrovirais
(134, 143, 334-369)	Não investiga a ocorrência de lipodistrofia como medida primária ou secundária
(119, 158, 234, 370-399)	Presença de pacientes HIV positivo nunca expostos a terapia antirretroviral e/ou HIV negativo
(161, 381, 400-451)	O desfecho investigado é a melhora da lipodistrofia ou a ocorrência de lipodistrofia associada à troca ou interrupção da TARV
(27, 31, 78, 108, 110, 431, 433, 452-468)	Não apresenta grupos de comparação
(469, 470)	Dados em duplicata
(471-512)	Estudo de intervenção
(513-525)	Preenche aos critérios de elegibilidade, mas não é possível extrair os dados (relata dados apenas das análises estatísticas)
(526-554)	Artigo ou resumo inacessível
(544, 555-568)	Informações disponíveis não são suficientes para garantir que todos os critérios de elegibilidade são atendidos (Ex: resumos de congressos, não apresentam dados do tempo de exposição a TARV)

1. Albu JB, Kenya S, He Q, Wainwright M, Berk ES, Heshka S, et al. Independent associations of insulin resistance with high whole-body intermuscular and low leg subcutaneous adipose tissue distribution in obese HIV-infected women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;86(1):100-6.
2. Aldeen T, Wells C, Hay P, Davidson F, Lau R. Lipodystrophy associated with nevirapine-containing antiretroviral therapies. *AIDS*. 1999;13(7):865-7.
3. Andersen O, Haugaard SB, Hansen BR, Orskov H, Andersen UB, Madsbad S, et al. Different growth hormone sensitivity of target tissues and growth hormone response to glucose in HIV-infected patients with and without lipodystrophy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2004;36(11-12):832-9.

4. Andersen O, Pedersen SB, Svenstrup B, Hansen BR, Paulsen SK, Rathje GS, et al. Circulating sex hormones and gene expression of subcutaneous adipose tissue oestrogen and alpha-adrenergic receptors in HIV-lipodystrophy: Implications for fat distribution. *Clinical Endocrinology*. 2007;67(2):250-8.
5. Andersen O, Haugaard SB, Andersen UB, Friis-Moller N, Storgaard H, Volund A, et al. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus patients impairs insulin action and induces defects in beta-cell function. *Metabolism: Clinical & Experimental*. 2003;52(10):1343-53.
6. Arathoon E, Schneider S, Baraldi E, Lim PL, Opravil M, van de Casteele T, et al. Effects of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir on metabolic parameters in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 96: ARTEMIS. *International Journal of STD and AIDS*. 2013;24(1):12-7.
7. Banasch M, Goetze O, Hollborn I, Hochdorfer B, Bulut K, Schlottmann R, et al. <sup>13</sup>C-methionine breath test detects distinct hepatic mitochondrial dysfunction in HIV-infected patients with normal serum lactate. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2005;40(2):149-54.
8. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, De La Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS*. 2000;14(7):807-12.
9. Benson JO, McGhee K, Coplan P, Grunfeld C, Robertson M, Brodovicz KG, et al. Fat redistribution in indinavir-treated patients with HIV infection: A review of postmarketing cases. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2000;25(2):130-9.
10. Bhatti L. Clinical safety and long-term efficacy of nevirapine among women in an urban HIV clinic: A case series. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2011;19(4):268-72.
11. Biglia A, Blanco JL, Martinez E, Domingo P, Casamitjana R, Sambeat M, et al. Gynecomastia among HIV-infected patients is associated with hypogonadism: A case-control study. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(10):1514-9.
12. Bonfanti P, Gulisano C, Ricci E, Timillero L, Valsecchi L, Carradori S, et al. Risk factors for lipodystrophy in the CISA cohort. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2003;57(9):422-7.
13. Bonnet E, Ruidavets JB, Tuech J, Ferrieres J, Collet X, Fauvel J, et al. Apoprotein C-III and E-containing lipoparticles are markedly increased in HIV-infected patients treated with protease inhibitors: Association with the development of lipodystrophy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(1):296-302.
14. Brown TT, Smurzynski M, Wu K, Bosch RJ, McComsey GA. Statin therapy and changes in hip circumference among HIV-infected participants in the ALLRT Cohort. *Antiviral Therapy*. 2009;14(6):853-8.
15. Brown TT, Xu X, John M, Singh J, Kingsley LA, Palella FJ, et al. Fat distribution and longitudinal anthropometric changes in HIV-infected men with and without clinical evidence of lipodystrophy and HIV-uninfected controls: A substudy of the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS Research and Therapy*. 2009;6.

16. Carlier RY, De Truchis P, Ronze S, Mompoin D, Vallee C, Melchior JC. MRI of intra-abdominal fat and HIV-associated lipodystrophy: A case review. *Journal de Radiologie*. 2007;88(7-8 C1):947-56.
17. Carr A, Miller J, Matthew L, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: Contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2000;14(3):F25-F32.
18. Castelar Tsuda L, Mariana, Artioli Machado A, Paula. Body changes: antiretroviral therapy and lipodystrophy syndrome in people living with HIV/aids. *Revista Latino-Americana de Enfermagem (RLAE)*. 2012;20(5):847-53.
19. Castelar L, Silva MM, Castelli EC, Deghaide NHS, Mendes-Junior CT, MacHado AA, et al. Interleukin-18 and interferon-gamma polymorphisms in Brazilian human immunodeficiency virus-1-infected patients presenting with lipodystrophy syndrome. *Tissue Antigens*. 2010;76(2):126-30.
20. Chapplain JM, Beillot J, Begue JM, Souala F, Bouvier C, Arvieux C, et al. Mitochondrial abnormalities in HIV-infected lipoatrophic patients treated with antiretroviral agents. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2004;37(4):1477-88.
21. Christeff N, Nunez EA, Gougeon ML. Changes in cortisol/DHEA ratio in HIV-infected men are related to immunological and metabolic perturbations leading to malnutrition and lipodystrophy. 2000. p. 962-70.
22. Cilveti-Sanchez U, Arenere Mendoza M, Navarro Aznarez H, Rabanaque Hernandez MJ, Allende-Bandres MA, Mendaza Beltran M. A study of initial antiretroviral therapy effectiveness, survival and safety in HIV+ patients. *Farmacia Hospitalaria*. 2005;29(5):323-30.
23. Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, de Groot E, Aragonés G, Montero M, et al. HIV-infected patients with lipodystrophy have higher rates of carotid atherosclerosis: The role of monocyte chemoattractant protein-1. *Cytokine*. 2006;34(1-2):51-5.
24. Collins EJ, Burgoyne RW, Wagner CA, Abbey SE, Halman MH, Nur ML, et al. Lipodystrophy severity does not contribute to HAART nonadherence. *AIDS and Behavior*. 2006;10(3):273-7.
25. Contreras-Ferrer P, Rodriguez-Garcia C, Garcia-Bustinduy M, Perez-Robayna N, Gonzalez-Hernandez S. Dermatology life quality index (DLQI) in HIV-associated lipodystrophy patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(3):AB29.
26. Curtis JR, Smith B, Weaver M, Landers K, Lopez-Ben R, Raper JL, et al. Ethnic variations in the prevalence of metabolic bone disease among HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006;22(2):125-31.
27. De Carvalho E, Coudray M. Impact of lipodystrophy on quality of life - Sida Info Service (France). *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2010;9(1):60.
28. De Larranaga GF, Bocassi AR, Puga LM, Alonso BS, Benetucci JA. Endothelial markers and HIV infection in the era of highly active antiretroviral treatment. *Thrombosis Research*. 2003;110(2-3):93-8.

29. De Luca A, Baldini F, Cingolani A, Di Giambenedetto S, Zaccarelli M, Tozzi V, et al. Benefits and risks of switching from protease inhibitors to nevirapine with stable background therapy in patients with low or undetectable viral load: A multicentre study. *AIDS*. 2000;14(11):1655-6.
30. Desakorn V, Karmacharya BM, Thanachartwet V, Kyaw NL, Tansuphaswadikul S, Sahassananda D, et al. Effectiveness of fixed-dose combination stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO-VIR) for treatment of naive HIV patients in Thailand: a 3-year follow-up. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2011;42(6):1414-22.
31. D'Ettorre G, Mastroianni CM, Massetti AP, Lichtner M, D'Agostino C, Vullo V. Switching from protease inhibitors to a single-class regimen of abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir in patients with HIV load suppression [1]. *AIDS*. 2005;19(8):841-2.
32. Domingo P, Baiget M, Arroyo JA, Seco L, Sambeat MA, Domenech M, et al. Absence of mutations in exon 8 of the LMNA gene in combination antiretroviral therapy-associated partial lipodystrophy [1]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002;30(4):457-8.
33. Domingo P, Estrada V, Mateo G, Rodrigo M, Santos I, Moreno ME, et al. Switching to raltegravir (RAL) from stavudine (d4T) improved limb fat content in HIV-1 controlled patients with lipoatrophy (LA). *SWIMIVIR*. A prospective pilot study. *Antiviral Therapy*. 2010;15:A33-A4.
34. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, Francia E, Lagarda E, Sambeat MA, et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS*. 1999;13(16):2261-7.
35. Domingo P, Perez A, Torres OH, Montiel JA, Vazquez G. Lipodystrophy in HIV-1-infected patients. *Lancet*. 1999;354(9181):868.
36. Domingo P, Sambeat MA, Perez A, Ordonez J, Rodriguez J, Vazquez O. Fat distribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on first combination antiretroviral therapy including stavudine or zidovudine: Role of physical activity as a protective factor. *Antiviral Therapy*. 2003;8(3):223-31.
37. Dong KR, Wanke CA, Tang AM, Ding B, Hendricks KM. Dietary Glycemic Index of Human Immunodeficiency Virus-Positive Men with and without Fat Deposition. *Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106(5):728-32.
38. Escote X, Megia A, Lopez-Dupla M, Miranda M, Veloso S, Alba V, et al. A study of fatty acid binding protein 4 in HIV-1 infection and in combination antiretroviral therapy-related metabolic disturbances and lipodystrophy. *HIV Medicine*. 2011;12(7):428-37.
39. Escote X, Miranda M, Veloso S, Domingo P, Alonso-Villaverde C, Peraire J, et al. Lipodystrophy and insulin resistance in combination antiretroviral treated HIV-1-infected patients: Implication of resistin. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;57(1):16-23.
40. Falasca K, Ucciferri C, Manzoli L, Mancino P, Pizzigallo E, Conti P, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in HIV-infected patients with lipodystrophy. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2007;20(3):519-27.
41. Falcato RG, Monteiro JP, Machado AA, Navarro AM. Clinical and metabolic profile of HIV-positive patients with lipodystrophy. *Medicina*. 2011;44(1):87-93.

42. Ferradini L, Laureillard D, Prak N, Ngeth C, Fernandez M, Pinoges L, et al. Positive outcomes of HAART at 24 months in HIV-infected patients in Cambodia. *AIDS*. 2007;21(17):2293-301.
43. Filippini P, Scolastico C, Battaglia M, Nacca C, Coppola N, Rossi G, et al. Lipodystrophy and serum lipid abnormalities in HIV-positive sub-Saharan population on ART. *Journal of Infection*. 2006;53(1):e29-e33.
44. Forrester JE, Gorbach SL. Fat distribution in relation to drug use, human immunodeficiency virus (HIV) status, and the use of antiretroviral therapies in Hispanic patients with HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37 Suppl 2:S62-8.
45. Funk E, Brissett AE, Friedman CD, Bressler FJ. HIV-associated facial lipoatrophy: Establishment of a validated grading scale. *Laryngoscope*. 2007;117(8):1349-53.
46. Gerrior J, Kantaros J, Coakley E, Albrecht M, Wanke C. The fat redistribution syndrome in patients infected with HIV: measurements of body shape abnormalities. *Journal of the American Dietetic Association*. 2001;101(10):1175-80.
47. Goedecke JH, Micklesfield LK, Levitt NS, Lambert EV, West S, Maartens G, et al. Effect of different antiretroviral drug regimens on body fat distribution of HIV-infected South African women. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013;29(3):557-63.
48. Grima PF, Chiavaroli R, Grima P. Ultrasonographic assessment of lipodystrophy in HIV-1-infected patients. *Radiologia Medica*. 2009;114(1):141-51.
49. Guaraldi G, Orlando G, Squillace N, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy. *HIV Clinical Trials*. 2006;7(3):97-106.
50. Guaraldi G, Orlando G, Squillace N, Roverato A, De Fazio D, Vandelli M, et al. Prevalence of and risk factors for pubic lipoma development in HIV-infected persons. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;45(1):72-6.
51. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, Giovanardi C, Squillace N, Vandelli M, et al. Severity of lipodystrophy is associated with decreased health-related quality of life. *AIDS Patient Care & Stds*. 2008;22(7):577-85.
52. Hammond E, McKinnon E, Glendenning P, Williams R, Mallal S, Phillips E. Association between 25-OH vitamin D and insulin is independent of lipoatrophy in HIV. *Clinical Endocrinology*. 2012;76(2):201-6.
53. Hartmann M, Petzoldt D. Lipodystrophy in HIV-infection. *Hautarzt*. 2000;51(3):159-63.
54. Haugaard SB, Andersen O, Hales CN, Halsall I, Rosenfalck AM, Iversen J, et al. Hyperproinsulinaemia in normoglycaemic lipodystrophic HIV-infected patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2006;36(6):436-45.
55. Haugaard SB, Andersen O, Dela F, Holst JJ, Storgaard H, Fenger M, et al. Defective glucose and lipid metabolism in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy involve liver, muscle tissue and pancreatic (beta)-cells. *European Journal of Endocrinology*. 2005;152(1):103-12.
56. Haugaard SB, Andersen O, Storgaard H, Dela F, Holst JJ, Iversen J, et al. Insulin secretion in lipodystrophic HIV-infected patients is associated with high levels of nonglucose secretagogues and insulin resistance of (beta)-cells. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2004;287(4 50-4):E677-E85.

57. Heath KV, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG, Hogg RS. Intentional nonadherence due to adverse symptoms associated with antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002;31(2):211-7.
58. Hendricks KM, Dong KR, Tang AM, Ding B, Spiegelman D, Woods MN, et al. High-fiber diet in HIV-positive men is associated with lower risk of developing fat deposition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;78(4):790-5.
59. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet*. 1998;351(9112):1328.
60. Hsieh SM, Hung CC, Lu PL, Chen MY, Chang SC. Preliminary experience of adverse drug reactions, tolerability, and efficacy of a once-daily regimen of antiretroviral combination therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2000;24(3):287-8.
61. Josse G, Gensanne D, Aquilina C, Bernard J, Saint-Martory C, Lagarde JM, et al. Human immunodeficiency virus atrophy induces modification of subcutaneous adipose tissue architecture: In vivo visualization by high-resolution magnetic resonance imaging. *British Journal of Dermatology*. 2009;160(4):741-6.
62. Kotler DP, Lopes J, Engelson ES, Wang J, Agin D, Heymsfield SB, et al. Interactions among sex, HIV infection, and fat redistribution. *AIDS Reader*. 2000;10(10):589-94.
63. Koutkia P, Eaton K, Sung MY, Breu J, Grinspoon S. Growth hormone secretion among HIV infected patients: Effects of gender, race and fat distribution. *AIDS*. 2006;20(6):855-62.
64. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Swiss HIVCS, et al. Association of Noncirrhotic Portal Hypertension in HIV-Infected Persons and Antiretroviral Therapy with Didanosine: A Nested Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(4):626-35.
65. Lanzafame M, Faggian F, Lattuada E, Ramarli D, Concia E, Vento S. Is there a role for TNF-alpha in HIV1-associated lipodystrophy? *European Journal of Clinical Investigation*. 2003;33(8):735-6.
66. Lenert LA, Feddersen M, Sturley A, Lee D. Adverse effects of medications and trade-offs between length of life and quality of life in human immunodeficiency virus infection. *American Journal of Medicine*. 2002;113(3):229-32.
67. Lindegaard B, Keller P, Bruunsgaard H, Gerstoft J, Pedersen BK. Low plasma level of adiponectin is associated with stavudine treatment and lipodystrophy in HIV-infected patients. *Clinical and Experimental Immunology*. 2004;135(2):273-9.
68. Luma HN, Doualla MS, Choukem SP, Temfack E, Ashuntantang G, Joko HA, et al. Adverse drug reactions of highly active antiretroviral therapy (haart) in hiv infected patients at the general hospital, douala, cameroon: A cross sectional study. *Pan African Medical Journal*. 2012;12(1).
69. Maher B, Alfirevic A, Javier Vilar F, Wilkins EGL, Park BK, Pirmohamed M. TNF-(alpha) promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS*. 2002;16(15):2013-8.
70. Mallon PWG, Wand H, Law M, Miller J, Cooper DA, Carr A. Buffalo hump seen in HIV-associated lipodystrophy is associated with hyperinsulinemia but not dyslipidemia. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;38(2):156-62.

71. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Further events emerging during HIV infection treated with any antiretroviral therapy: The frequency and role of gynecomastia. *Infezioni in Medicina*. 2004;12(1):51-9.
72. Manfredi R, Motta R, Patrono D, Calza L, Chiodo F, Boni P. A prospective case-control survey of laboratory markers of skeletal muscle damage during HIV disease and antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16(14):1969-71.
73. Marshall N, Macartney M, Swaden L, Garcia A, Johnson M. Switching to maraviroc in combination with two NRTIs: Experience at a large London teaching hospital. *HIV Medicine*. 2011;12:78.
74. Meininger G, Hadigan C, Laposata M, Brown J, Rabe J, Louca J, et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2002;51(2):260-6.
75. Mothe B, Perez I, Domingo P, Podzamczar D, Ribera E, Curran A, et al. HIV-1 infection in subjects older than 70: A multicenter cross-sectional assessment in Catalonia, Spain. *Current HIV Research*. 2009;7(6):597-600.
76. Mutimura E, Stewart A, Crowther NJ. Assessment of quality of life in HAART-treated HIV-positive subjects with body fat redistribution in Rwanda. *AIDS Research and Therapy*. 2007;4.
77. Narciso P, Tozzi V, D'Offizi G, De Carli G, Orchi N, Galati V, et al. Metabolic and morphologic disorders in patients treated with highly active antiretroviral therapy since primary HIV infection. 2001. p. 214-22.
78. Orrell C, Harling G, Lawn SD, Kaplan R, McNally M, Bekker LG, et al. Conservation of first-line antiretroviral treatment regimen where therapeutic options are limited. *Antiviral Therapy*. 2007;12(1):83-8.
79. Ortiz M, Poloni ES, Furrer H, Kovari H, Martinez R, Arnedo M, et al. No longitudinal mitochondrial DNA sequence changes in HIV-infected individuals with and without lipodystrophy. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(5):620-4.
80. Palacios R, Galindo MJ, Arranz JA, Lozano F, Estrada V, Rivero A, et al. Cervical lipomatosis in HIV-infected patients: A case-control study. *HIV Medicine*. 2007;8(1):17-21.
81. Palacios R, Santos J, Ruiz J, Gonzalez M, Marquez M. Factors associated with the development of diabetes mellitus in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: A case-control study [2]. *AIDS*. 2003;17(6):933-5.
82. Palella Jr FJ, Cole SR, Chmiel JS, Riddler SA, Visscher B, Dobs A, et al. Anthropometrics and examiner-reported body habitus abnormalities in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38(6):903-7.
83. Pujades-Rodriguez M, Schramm B, Som L, Nerrienet E, Narom P, Chanchhaya N, et al. Immunovirological outcomes and resistance patterns at 4 years of antiretroviral therapy use in HIV-infected patients in Cambodia. *Tropical Medicine and International Health*. 2011;16(2):205-13.
84. Pushpakom S, Owen A, Vilar J, Back D, Pirmohamed M. Adipogenic gene variants in patients with HIV-associated lipodystrophy. *HIV Medicine*. 2009;10:1.
85. Pushpakom SP, Owen A, Vilar FJ, Castro H, Dunn DT, Back DJ, et al. Adipogenic gene variants in patients with HIV-associated lipodystrophy. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2011;21(2):76-83.

86. Sattler FR, Qian D, Louie S, Johnson D, Briggs W, DeQuattro V, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15(15):2001-10.
87. Saumoy M, Lopez-Dupla M, Veloso S, Alonso-Villaverde C, Domingo P, Broch M, et al. The IL-6 system in HIV-1-infection and in HAART-related fat redistribution syndromes. *AIDS*. 2008;22(7):893-6.
88. Sevastianova K, Sutinen J, Kannisto K, Hamsten A, Ristola M, Yki-Jarvinen H. Adipose tissue inflammation and liver fat in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2008;295(1):E85-E91.
89. Shah K, Hilton TN, Myers L, Pinto JF, Luque AE, Hall WJ. A new frailty syndrome: Central obesity and frailty in older adults with the human immunodeficiency virus. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(3):545-9.
90. Shaw AJ, McLean KA, Evans BA. Disorders of fat distribution in HIV infection. *International Journal of STD and AIDS*. 1998;9(10):595-9.
91. Signorini DJHP, de Oliveira Netto AMS, Monteiro MCM, Signorini DH, Codeco CT, Bastos FI, et al. Differences in body fat distribution assessed by ultrasonography in patients receiving antiretroviral drugs. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2012;58(2):197-203.
92. Sutinen J, Korshennikova E, Funahashi T, Matsuzawa Y, Nyman T, Yki-Jarvinen H. Circulating concentration of adiponectin and its expression in subcutaneous adipose tissue in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(4):1907-10.
93. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Halavaara J, et al. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *AIDS*. 2002;16(16):2183-93.
94. ter Hofstede HJM, Koopmans PP, Burger DM. Stavudine plasma concentrations and lipodystrophy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;61(4):933-8.
95. Thompson V, Medard B, Taseera K, Chakera AJ, Andia I, Emenyonu N, et al. Regional anthropometry changes in antiretroviral-naive persons initiating a zidovudine-containing regimen in Mbarara, Uganda. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2011;27(7):785-91.
96. Torriani M, Hadigan C, Jensen ME, Grinspoon S. Psoas muscle attenuation measurement with computed tomography indicates intramuscular fat accumulation in patients with the HIV-lipodystrophy syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 2003;95(3):1005-10.
97. Van Wijk JPH, Castro Cabezas M, De Koning EJP, Rabelink TJ, Van Der Geest R, Hoepelman IM. In vivo evidence of impaired peripheral fatty acid trapping in patients with human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(6):3575-82.
98. Veloso S, Escote X, Ceperuelo-Mallafre V, Lopez-Dupla M, Peraire J, Vilades C, et al. Leptin and adiponectin, but not IL18, are related with insulin resistance in treated HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *Cytokine*. 2012;58(2):253-60.
99. Vonkeman HE, ten Napel CH, van Oeveren-Dybicz AM, Vermes I. Beta3-adrenergic receptor polymorphism and the antiretroviral therapy-related lipodystrophy syndrome. *AIDS (London, England)*. 2000;14(10):1463-4.



100. Wunder D, Bersinger NA, Fux C, Weber R, Bernasconi E, Cavassini M, et al. Plasma leptin levels in men are not related to the development of lipodystrophy during antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005;19(16):1837-42.
101. Wunder DM, Fux CA, Bersinger NA, Mueller NJ, Hirschel B, Cavassini M, et al. Androgen and gonadotropin patterns differ in HIV-1-infected men who develop lipodystrophy during antiretroviral therapy: A case-control study. *HIV Medicine*. 2008;9(6):427-32.
102. Christeff N, Melchior JC, De Truchis P, Perronne C, Nunez EA, Gougeon ML. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: Correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS*. 1999;13(16):2251-60.
103. Kannisto K, Sutinen J, Korshennikova E, Fisher RM, Ehrenborg E, Gertow K, et al. Expression of adipogenic transcription factors, peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1, IL-6 and CD45 in subcutaneous adipose tissue in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17(12):1753-62.
104. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lang JM, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS*. 1999;13(13):1659-67.
105. Sutinen J, Yki-Jarvinen H. Increased resting energy expenditure, fat oxidation, and food intake in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2007;292(3):E687-E92.
106. Dupin N, Buffet M, Marcelin AG, Lamotte C, Gorin I, Ait-Arkoub Z, et al. HIV and antiretroviral drug distribution in plasma and fat tissue of HIV-infected patients with lipodystrophy. *AIDS*. 2002;16(18):2419-24.
107. Addy CL, Gavrila A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(2):627-36.
108. Agnoletto V, Chiaffarino F, Nasta P, Rossi R, Parazzini F. Reasons for complementary therapies and characteristics of users among HIV-infected people. *International Journal of STD and AIDS*. 2003;14(7):482-6.
109. Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N'Guyen T, Lajeunie E, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004;19(3):402-9.
110. Ammassari A, Antinori A, Cozzi-Lepri A, Trotta MP, Nasti G, Ridolfo AL, et al. Relationship between HAART adherence and adipose tissue alterations. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002;31(SUPPL. 3):S140-S4.
111. Andany N, Raboud JM, Walmsley S, Diong C, Rourke SB, Rueda S, et al. Ethnicity and gender differences in lipodystrophy of HIV-positive individuals taking antiretroviral therapy in Ontario, Canada. *HIV Clinical Trials*. 2011;12(2):89-103.
112. Anwikar SR, Bandekar MS, Smrati B, Pazare AP, Tatke PA, Kshirsagar NA. HAART induced adverse drug reactions: A retrospective analysis at a tertiary referral health care center in India. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*. 2011;23(3):163-9.

113. Arguelles RAF, Renteria CCG, Melchor PC, Garcia AF, Marente MEC. Lipodystrophy syndrome in HIV/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy in Tepic, Mexico. *Revista Cubana de Farmacia*. 2012;46(2):202-12.
114. Asensi V, Martiin-Roces E, Carton JA, Collazos J, Maradona JA, Alonso A, et al. Perirenal fat diameter measured by echography could be an early predictor of lipodystrophy in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(2):240-7.
115. Asensi V, Martin-Roces E, Collazos J, Carton JA, Maradona JA, Alonso A, et al. Association between physical and echographic fat thickness assessments and a lipodystrophy grading scale in lipodystrophic HIV patients: Practical implications. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006;22(9):830-6.
116. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, et al. Fat distribution in men with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2005;40(2):121-31.
117. Barata A, Malouf J, Gutierrez M, Mateo GM, Sambaat MA, Gich I, et al. Psychopathology and psychosocial adjustment in patients with HIV-associated lipodystrophy. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013.
118. Batterham MJ, Morgan-Jones J, Greenop P, Garsia R, Gold J, Caterson I. Calculating energy requirements for men with HIV/AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2003;57(2):209-17.
119. Batterham MJ, Garsia R, Greenop P. Prevalence and predictors of HIV-associated weight loss in the era of highly active antiretroviral therapy. *International Journal of STD and AIDS*. 2002;13(11):744-7.
120. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN. Body composition changes in 308 Norwegian HIV-positive patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2004;36(3):186-91.
121. Bergersen BM, Sandvik L, Ellingsen I, Bruun JN. Lipoatrophic men 44 months after the diagnosis of lipoatrophy are less lipoatrophic but more hypertensive. *HIV Medicine*. 2005;6(4):260-7.
122. Berhane T, Yami A, Alemseged F, Yemane T, Hamza L, Kassim M, et al. Prevalence of lipodystrophy and metabolic syndrome among HIV positive individuals on highly active anti-retroviral treatment in Jimma, south west Ethiopia. *Pan African Medical Journal*. 2012;13.
123. Bezante GP, Briatore L, Rollando D, Maggi D, Setti M, Ghio M, et al. Hypoadiponectinemia in lipodystrophic HIV individuals: A metabolic marker of subclinical cardiac damage. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(4):277-82.
124. Blanch J, Rousaud A, Martinez E, De Lazzari E, Peri JM, Milinkovic A, et al. Impact of lipodystrophy on the quality of life of HIV-1-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002;31(4):404-7.
125. Bonnet E, Delpierre C, Sommet A, Marion-Latard F, Herve R, Aquilina C, et al. Total body composition by DXA of 241 HIV-negative men and 162 HIV-infected men: Proposal of reference values for defining lipodystrophy. *Journal of Clinical Densitometry*. 2005;8(3):287-92.

126. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(11):1931-7.
127. Buehring B, Kirchner E, Sun Z, Calabrese L. The Frequency of Low Muscle Mass and Its Overlap With Low Bone Mineral Density and Lipodystrophy in Individuals With HIV-A Pilot Study Using DXA Total Body Composition Analysis. *Journal of Clinical Densitometry*. 2012;15(2):224-32.
128. Bygrave H, Ford N, Cutsem GV, Hilderbrand K, Jouquet G, Goemaere E, et al. Implementing a tenofovir-based first-line regimen in rural lesotho: Clinical outcomes and toxicities after two years. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(3):e75-e8.
129. Cabrero E, 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 and STDs*. 2010;24(1):5-13.
130. Campos L, César C, Guimarães M. Quality of life among HIV/aids patients after initiating antiretroviral therapy. *Clinics*. 2009;64(9):867-75.
131. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2012;26(3):303-14.
132. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG, et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: A case-control study. *Lancet*. 2003;361(9359):726-35.
133. Carr A, Law M, Group HIVLCDS. An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the lipodystrophy case definition score. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2003;33(5):571-6.
134. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors. *Lancet*. 1998;351(9117):1736.
135. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998;12(7):F51-F8.
136. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: A cohort study. *Lancet*. 1999;353(9170):2093-9.
137. Casado JL, Iglesias V, del Palacio M, Marin A, Perez-Elias MJ, Moreno A, et al. Social isolation in HIV-infected patients according to subjective patient assessment and DEXA-confirmed severity of lipodystrophy. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2013.
138. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: Prevalence and associated factors. *AIDS*. 2008;22(3):395-402.
139. Ceccarelli G, D'Ettore G, Rizza MC, Massetti AP, Mastroianni CM, Vullo V. Impaired adipokine profile in HIV positive patients: The role of backbone. *Infection*. 2009;37:73.

140. Ceccato MGB, Bonolo PF, Souza Neto AI, Araujo FS, Freitas MIF. Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research*. 2011;44(11):1177-83.
141. Ceperuelo-Mallafre V, Escote X, Vilades C, Peraire J, Domingo P, Solano E, et al. Zinc alpha-2 glycoprotein is implicated in dyslipidaemia in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral drugs. *HIV Medicine*. 2012;13(5):297-303.
142. Cheng DM, Libman H, Bridden C, Saitz R, Samet JH. Alcohol consumption and lipodystrophy in HIV-infected adults with alcohol problems. *Alcohol*. 2009;43(1):65-71.
143. Cho MH, Ye XB, Dobs A, Cofrancesco J. Prevalence of complementary and alternative medicine use among HIV patients for perceived lipodystrophy. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 2006;12(5):475-82.
144. Chow DC, Wood R, Grandinetti A, Shikuma C, Schatz I, Low P. Cardiovascular autonomic dysfunction in relation to HIV-associated lipodystrophy. *HIV Clinical Trials*. 2006;7(1):16-23.
145. Christeff N, De Truchis P, Melchior JC, Perronne C, Gougeon ML. Longitudinal evolution of HIV-1-associated lipodystrophy is correlated to serum cortisol:DHEA ratio and IFN-(alpha). *European Journal of Clinical Investigation*. 2002;32(10):775-84.
146. Christeff N, Melchior JC, de Truchis P, Perronne C, Gougeon ML. Increased serum interferon alpha in HIV-1 associated lipodystrophy syndrome. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002;32(1):43-50.
147. Chuapai Y, Kiertiburanakul S, Malathum K, Sungkanuparph S. Lipodystrophy and dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected Thai patients receiving antiretroviral therapy. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2007;90(3):452-8.
148. Coll B, Cabre A, Alonso-Villaverde C, Lazaro I, Aragones G, Parra S, et al. The fatty acid binding protein-4 (FABP4) is a strong biomarker of metabolic syndrome and lipodystrophy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*. 2008;199(1):147-53.
149. Collazos J, Rodriguez-Guardado A, Maradona JA, Mayo J, Asensi V, Ibarra S, et al. Factors influencing the development of lipodystrophy in human immunodeficiency virus infected patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2003;35(5):339-40.
150. Corless IB, Kirksey KM, Kempainen J, Nicholas PK, McGibbon C, Davis SM, et al. Lipodystrophy-associated symptoms and medication adherence in HIV/AIDS. *AIDS Patient Care and STDs*. 2005;19(9):577-86.
151. Crane HM, Grunfeld C, Harrington RD, Kitahata MM. Lipoatrophy and lipohypertrophy are independently associated with hypertension. *HIV Medicine*. 2009;10(8):496-503.
152. Crane HM, Grunfeld C, Harrington RD, Uldall KK, Ciechanowski PS, Kitahata MM. Lipoatrophy among HIV-infected patients is associated with higher levels of depression than lipohypertrophy. *HIV Medicine*. 2008;9(9):780-6.
153. Crane HM, Lober W, Webster E, Harrington RD, Crane PK, Davis TE, et al. Routine collection of patient-reported outcomes in an HIV clinic setting: The first 100 patients. *Current HIV Research*. 2007;5(1):109-18.

154. Dai Y, Qiu ZF, Li TS, Han Y, Zuo LY, Xie J, et al. Clinical outcomes and immune reconstitution in 103 advanced AIDS patients undergoing 12-month highly active antiretroviral therapy. *Chinese Medical Journal*. 2006;119(20):1677-82.
155. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS*. 2000;14(5):499-507.
156. Das Gracas Braga Ceccato M, De Fatima Bonolo P, De Souza Neto AI, De Araujo FS, Moura A, De Fatima Freitas MI. Dyslipidemia associated with antiretroviral therapy among Brazilian patients: A challenger for monitoring cardiovascular risks. *Antiviral Therapy*. 2011;16:A55.
157. De Arruda Junior ER, Lacerda HR, Moura LCRV, De Fatima M, De Albuquerque PM, De Barros Miranda Filho D, et al. Profile of patients with hypertension included in a cohort with HIV/AIDS in the state of pernambuco, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;95(5):640-7.
158. De Carvalho EH, De Barros Miranda Filho D, De Alencar Ximenes RA, De Fatima Pessoa Militao De Albuquerque M, De Melo HRL, Gelenske T, et al. Prevalence of hyperapolipoprotein B and associations with other cardiovascular risk factors among human immunodeficiency virus-infected patients in Pernambuco, Brazil. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2010;8(5):403-10.
159. De Luca A, Nasi M, Di Giambenedetto S, Cozzi-Lepri A, Pinti M, Marzocchetti A, et al. Mitochondrial DNA haplogroups and incidence of lipodystrophy in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012;59(2):113-20.
160. Diehl LA, Dias JR, Paes ACS, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, et al. Prevalence of HIV-associated lipodystrophy in Brazilian outpatients: Relation with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2008;52(4):658-67.
161. Dieleman JP, Gyssens IC, Sturkenboom MJCM, Niesters HGM, Van der Ende ME. Substituting nevirapine for protease inhibitors because of intolerance [9]. *AIDS*. 1999;13(11):1423-4.
162. Domingo P, Gallego-Escuredo JM, Domingo JC, Gutierrez MDM, Mateo MG, Fernandez I, et al. Serum FGF21 levels are elevated in association with lipodystrophy, insulin resistance and biomarkers of liver injury in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2010;24(17):2629-37.
163. Domingo P, Cabeza MC, Pruvost A, Salazar J, Maria DMG, Mateo MG, et al. Relationship between HIV/highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated lipodystrophy syndrome and stavudine-triphosphate intracellular levels in patients with stavudine-based antiretroviral regimens. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(7):1033-40.
164. Domingo P, Cabeza MC, Pruvost A, Torres F, Salazar J, Del Mar Gutierrez M, et al. Association of Thymidylate Synthase Gene Polymorphisms with Stavudine Triphosphate Intracellular Levels and Lipodystrophy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(4):1428-35.
165. Domingo P, Torres-Torronteras J, Pomar V, Giralt M, Domingo JC, del Mar Gutierrez M, et al. Uridine metabolism in HIV-1-infected patients: Effect of

- infection, of antiretroviral therapy and of HIV-1/artassociated lipodystrophy syndrome. *PLoS ONE*. 2010;5(11).
166. Dreezen C, Schrooten W, De Mey I, Goebel FD, Dedes N, Florence E, et al. Self-reported signs of lipodystrophy by persons living with HIV infection. *International Journal of STD and AIDS*. 2002;13(6):393-8.
  167. Dube MP, Shen C, Mather KJ, Waltz J, Greenwald M, Gupta SK. Relationship of body composition, metabolic status, antiretroviral use, and hiv disease factors to endothelial dysfunction in hiv-infected subjects. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2010;26(8):847-54.
  168. Dukers NH, Stolte IG, Albrecht N, Coutinho RA, de Wit JB. The impact of experiencing lipodystrophy on the sexual behaviour and well-being among HIV-infected homosexual men. *AIDS*. 2001;15(6):812-3.
  169. Duran S, Saves M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: The role of lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15(18):2441-4.
  170. Ena J, Benito C, Llacer P, Pasquau F, Amador C. Abnormal body fat distribution and type of antiretroviral therapy as predictors of cardiovascular disease risk in HIV-infected patients. *Medicina Clinica*. 2004;122(19):721-6.
  171. Ene L, Goetghebuer T, Hainaut M, Peltier A, Toppet V, Levy J. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children: A cross-sectional study. *European Journal of Pediatrics*. 2007;166(1):13-21.
  172. Eriksson LE, Schonnesson LN, Bratt GA. Lipoatrophy of the footpad in HIV-treated patients is associated with increased PAI-1. *Biological Research for Nursing*. 2011;13(1):89-96.
  173. Flexor G, Zucman D, Berthe H, Meier F, Force G, Greder-Belan A, et al. Aging and HIV infection: 4years follow-up of 149 HIV infected patients older than 60years in West Paris agglomeration (COREVIH\* ile-de-France Ouest). *Presse Medicale*. 2013;42(5):e145-e52.
  174. Floridia M, Guaraldi G, Tamburrini E, Tibaldi C, Buccheri A, Anzidei G, et al. Lipodystrophy is an independent predictor of hypertriglyceridemia during pregnancy in HIV-infected women. *AIDS*. 2006;20(6):944-7.
  175. Freitas P, Bettencourt-Silva R, Santos AC, Matos MJ, Pereira J, Sarmiento A, et al. TSH, FT3 and FT4 were not associated with changes in body composition in HIV-infected patients on combined antiretroviral therapy. *Endocrine Reviews*. 2012;33(3).
  176. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Madureira AJ, Xerinda S, Martinez E, et al. Central/peripheral fat mass ratio is associated with increased risk of hypertension in hiv-infected patients. *Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14(9):593-600.
  177. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Mesquita J, Matos MJ, Madureira AJ, et al. Lipodystrophy defined by Fat Mass Ratio in HIV-infected patients is associated with a high prevalence of glucose disturbances and insulin resistance. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12.
  178. Freitas P, Santos AC, Carvalho D, Pereira J, Marques R, Martinez E, et al. Fat Mass Ratio: An Objective Tool to Define Lipodystrophy in HIV-Infected Patients Under Antiretroviral Therapy. *Journal of Clinical Densitometry*. 2010;13(2):197-203.

179. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Mesquita J, Correia F, Xerinda S, et al. Assessment of body fat composition disturbances by bioimpedance analysis in HIV-infected adults. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2011;34(10):e321-9.
180. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, grp DADs, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients - association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17(8):1179-93.
181. Fuping G, Wei L, Yang H, Zhifeng Q, Lingyan Z, Yanling L, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on HAART in HIV-infected individuals: Multicentric observation cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;54(2):137-42.
182. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, Cappelletti A, Morelli P, Massetto B, et al. Correlates of risk of adipose tissue alterations and their modifications over time in HIV-1-infected women treated with antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2003;8(4):347-54.
183. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002;29(1):21-31.
184. Gelenske T, E Farias FAB, De Alencar Ximenes RA, De Melo HRL, De Fatima Pessoa Militao De Albuquerque M, De Carvalho EH, et al. Risk factors in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients undergoing antiretroviral therapy in the state of pernambuco, Brazil: A case-control study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2010;8(3):271-7.
185. Giuntini R, Martinelli C, Ricci E, Vichi F, Gianelli E, Madeddu G, et al. Efficacy and safety of boosted and unboosted atazanavir-containing antiretroviral regimens in real life: Results from a multicentre cohort study. *HIV Medicine*. 2010;11(1):40-5.
186. Glass TR, Battegay M, Cavassini M, De Geest S, Furrer H, Vernazza PL, et al. Longitudinal analysis of patterns and predictors of changes in self-reported adherence to antiretroviral therapy: Swiss HIV cohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;54(2):197-203.
187. Greenberg B, Berkman A, Thomas R, Hoos D, Finkelstein R, Aste J, et al. Evaluating supervised HAART in late-stage HIV among drug users: A preliminary report. *Journal of Urban Health*. 1999;76(4):468-80.
188. Greub G, Fellay J, Telenti A. HIV lipoatrophy and mosquito bites [2]. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(2):288-9.
189. Guaraldi G, Luzi K, Murri R, Granata A, De Paola M, Orlando G, et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: Role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. *Antiviral Therapy*. 2007;12(7):1059-66.
190. Guaraldi G, Murri R, Orlando G, Orlandi E, Sterrantino G, Borderi M, et al. Morphologic alterations in HIV-infected people with lipodystrophy are associated with good adherence to HAART. *HIV Clinical Trials*. 2003;4(2):99-106.
191. Guaraldi G, Scaglioni R, Zona S, Orlando G, Raggi P, et al. Epicardial adipose tissue is an independent marker of cardiovascular risk in HIV-infected patients. *AIDS*. 2011;25(9):1199-205.
192. Guaraldi G, Stentarelli C, Zona S, Orlando G, Carli F, Ligabue G, et al. Lipodystrophy and anti-retroviral therapy as predictors of sub-clinical

- atherosclerosis in human immunodeficiency virus infected subjects. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):222-7.
193. Guaraldi G, Ventura P, Garlassi E, Orlando G, Squillace N, Nardini G, et al. Hyperhomocysteinaemia in HIV-infected patients: determinants of variability and correlations with predictors of cardiovascular disease. *HIV Medicine*. 2009;10(1):28-34.
  194. Hammond E, McKinnon E, Nolan D. Human immunodeficiency virus treatment-induced adipose tissue pathology and lipodystrophy: Prevalence and metabolic consequences. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(5):591-9.
  195. Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim CO, et al. Serum retinol-binding protein 4 correlates with obesity, insulin resistance, and dyslipidemia in HIV-infected subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2009;58(11):1523-9.
  196. Hart Pontes J, Schmidt de O, Gabbay S, Miranda, Signorini DH, Fátima Castro d, et al. A Comparison of Sonographic Assessments and Clinical Questionnaire in the Diagnosis of HIV-Associated Lipodystrophy. *JIAPAC: Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2011;10(6):351-6.
  197. Hartmann M, Witte S, Brust J, Schuster D, Mosthaf F, Procaccianti M, et al. Comparison of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients (NEEF Cohort). *International Journal of STD and AIDS*. 2005;16(6):404-9.
  198. He M, Zheng YH, Zhou HY, Mamadou D, Chen Z, Chen X, et al. Prospective observation for seven-year's highly active antiretroviral therapy in Chinese HIV-1 infected patients. *Current HIV Research*. 2011;9(3):160-5.
  199. Heath KV, Chan KJ, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG, Hogg RS. Incidence of morphological and lipid abnormalities: Gender and treatment differentials after initiation of first antiretroviral therapy. *International Journal of Epidemiology*. 2002;31(5):1016-20.
  200. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, Harris M, Montessori V, O'Shaughnessy MV, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS*. 2001;15(2):231-9.
  201. Heath KV, Hogg RS, Singer J, Chan KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2002;30(4):440-7.
  202. Ho TTY, Chan KCW, Wong KH, Lee SS. Indinavir-associated facial lipodystrophy in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care and STDs*. 1999;13(1):11-6.
  203. Ho YC, Shih TTF, Lin YH, Hsiao CF, Chen MY, Hsieh SM, et al. Osteonecrosis in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection in Taiwan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2007;60(6):382-6.
  204. Homsanit M, Nelson KE, Sonjai A, Anekthananon T, Suwanagool S, Cofrancesco Jr J. Body shape and metabolic abnormalities in Thai HIV-infected patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2007;23(11):1314-21.
  205. Horberg M, Klein D, Hurley L, Silverberg M, Towner W, Antoniskis D, et al. Efficacy and safety of ritonavir-boosted and unboosted atazanavir among antiretroviral-naive patients. *HIV Clinical Trials*. 2008;9(6):367-74.



206. Huang JS, Becerra K, Fernandez S, Lee D, Mathews WC. The impact of HIV-associated lipodystrophy on healthcare utilization and costs. *AIDS Research and Therapy*. 2008;5.
207. Huang JS, Harrity S, Lee D, Becerra K, Santos R, Mathews WC. Body image in women with HIV: A cross-sectional evaluation. *AIDS Research and Therapy*. 2006;3(1).
208. Huang JS, Lee D, Becerra K, Santos R, Barber E, Mathews WC. Body image in men with HIV. *AIDS Patient Care and STDs*. 2006;20(10):668-77.
209. Huang JS, Mulkern RV, Grinspoon S. Reduced intravertebral bone marrow fat in HIV-infected men. *AIDS*. 2002;16(9):1265-9.
210. Huang JS, Rietschel P, Hadigan CM, Rosenthal DI, Grinspoon S. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15(8):975-82.
211. Hurley E, Coutsooudis A, Giddy J, Knight SE, Loots E, Esterhuizen TM. Weight evolution and perceptions of adults living with HIV following initiation of antiretroviral therapy in a South African urban setting. *South African Medical Journal*. 2011;101(9):645-50.
212. Ionescu G, Kotler DP, Engelson ES, Agin D, Inada Y. Serum complement components in HIV-infected individuals with and without fat redistribution (lipodystrophy). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2000;25(4):370-1.
213. Irvin MR, Shrestha S, Chen YDI, Wiener HW, Haritunians T, Vaughan LK, et al. Genes linked to energy metabolism and immunoregulatory mechanisms are associated with subcutaneous adipose tissue distribution in HIV-infected men. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2011;21(12):798-807.
214. Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, Skinner S, Wanke C, et al. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-Infected men and women. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(12):1837-45.
215. Janiszewski PM, Ross R, Despres JP, Lemieux I, Orlando G, Carli F, et al. Hypertriglyceridemia and waist circumference predict cardiovascular risk among HIV patients: a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e25032.
216. Johnston S, Rhoads MP, Nichols S, Fidler S, Foster C. Cardiovascular risk scores in young adults with perinatally acquired HIV infection. *HIV Medicine*. 2012;13:53.
217. Joy T, Keogh HM, Hadigan C, Dolan SE, Fitch K, Liebau J, et al. Relation of body composition to body mass index in HIV-infected patients with metabolic abnormalities. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008;47(2):174-84.
218. Kalyanasundaram AP, Jacob SM, Hemalatha R, Sivakumar MR. Prevalence of lipodystrophy and dyslipidemia among patients with HIV infection on generic ART in rural South India. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2012;11(5):329-34.
219. Karmon SL, Moore RD, Dobs AS, Keruly J, Barnett S, Cofrancesco Jr J. Body shape and composition in HIV-infected women: An urban cohort. *HIV Medicine*. 2005;6(4):245-52.
220. Kaufmann GR, Duncombe C, Cunningham P, Beveridge A, Carr A, Sayer D, et al. Treatment response and durability of a double protease inhibitor therapy with

- saquinavir and ritonavir in an observational cohort of HIV-1-infected individuals. *AIDS*. 1998;12(13):1625-30.
221. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohraz M, Etghani A, Almasi F. Antiretroviral induced adverse drug reactions in Iranian human immunodeficiency virus positive patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2009;18(9):848-57.
  222. Kiran Reddy AV, Lihite RJ, Lahkar M, Choudhury U, Baruah SK. A Study on adverse drug reactions in HIV infected patients at a ART centre of tertiary care hospital in Guwahati, India. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2013;6(SUPPL. 2):100-2.
  223. Kirksey KM. Lipodystrophy and depressive symptomatology in HIV/AIDS. *Southern Online Journal of Nursing Research*. 2008;8(2):2p.
  224. Kratz M, Purnell JQ, Breen PA, Thomas KK, Utzschneider KM, Carr DB, et al. Reduced adipogenic gene expression in thigh adipose tissue precedes human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(3):959-66.
  225. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Cecelia AJ, Devaleenol B, Lai AR, Saghayam S, et al. Spectrum of adverse events after generic HAART in Southern Indian HIV-infected patients. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22(4):337-44.
  226. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Cecelia AJ, Devaleenol B, Saghayam S, Yephthomi T, et al. Gender-based differences in treatment and outcome among HIV patients in South India. *Journal of Women's Health*. 2008;17(9):1471-5.
  227. Lauenroth-Mai E, Schlote F. HIV-associated lipodystrophy syndrome: Lion-HAART cohort: (Lipodystrophy in patients on nucleoside-based HAART) [3]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002;31(2):253-5.
  228. Law M, Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, et al. Modelling the 3-year risk of myocardial infarction among participants in the Data Collection of Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. *HIV Medicine*. 2003;4(1):1-10.
  229. Le Moing V, Chene G, Spire B, Raffi F, Leport C. Outcome of HIV-infected patients after 5 years of anti-retroviral therapy including a protease inhibitor: The Aproco/Copilote cohort. *Presse Medicale*. 2005;34(10 SUPPL.):1S31-1S7.
  230. Leclercq P, Goujard C, Duracinsky M, Allaert F, L'Henaff M, Hellet M, et al. High prevalence and impact on the quality of life of facial lipodystrophy and other abnormalities in fat tissue distribution in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013;29(5):761-8.
  231. Ledru E, Christeff N, Patey O, De Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor-(alpha) T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: Contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood*. 2000;95(10):3191-8.
  232. Lee D, Patel P, Sachs J, Basinger S, Mathews WC, Barber RE. Psychometric properties of a lipodystrophy scale. *AIDS Patient Care and STDs*. 2006;20(1):30-5.
  233. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC, et al. Incidence of and risk factors for lipodystrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;32(1):48-56.

234. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella Jr FJ, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS*. 2001;15(11):1389-98.
235. Likansakul S, Rattanatham T, Feangvad S, Uttayamakul S, Prasithsirikul W, Srisopha S, et al. Polymorphisms in Fas gene is associated with HIV-related lipodystrophy in Thai patients. *AIDS Research & Human Retroviruses*. 2013;29(1):142-50.
236. Loko MA, Bani-Sadr F, Winnock M, Lacombe K, Carrieri P, Neau D, et al. Impact of HAART exposure and associated lipodystrophy on advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011;18(7):e307-e14.
237. Luzi K, Guaraldi G, Murri R, De Paolo M, Orlando G, Squillace N, et al. Body image is a major determinant of sexual dysfunction in stable HIV-infected women. *Antiviral Therapy*. 2009;14(1):85-92.
238. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Prospective comparison of first-line nelfinavir therapy versus nelfinavir introduction in rescue antiretroviral regimens. *AIDS Patient Care and STDs*. 2003;17(3):105-14.
239. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Efavirenz Versus Nevirapine in Current Clinical Practice: A Prospective, Open-Label Observational Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2004;35(5):492-502.
240. Marceau G, Jacomet C, Ughetto S, Roszyk L, Dastugue B, Laurichesse H, et al. Hyperlactatemia and lipodystrophy in HIV-positive persons. *Annales de Biologie Clinique*. 2004;62(4):471-8.
241. Marceau G, Jacomet C, Ughetto S, Roszyk L, Dastugue B, Laurichesse H, et al. [Outcome of hyperlactatemia and lipodystrophy syndromes in patients infected with human immunodeficiency virus]. *Annales de Biologie Clinique*. 2004;62(4):471-8.
242. Marks KM, Petrovic LM, Talal AH, Murray MP, Gulick RM, Glesby MJ. Histological findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Journal of Infectious Diseases*. 2005;192(11):1943-9.
243. Martin MT, Del Cacho E, Lopez E, Codina C, Tuset M, De Lazzari E, et al. Adverse side effects of antiretroviral therapy: Relationship between patients perception and adherence. *Medicina Clinica*. 2007;129(4):127-33.
244. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez-Cuevas JB, Gatell JM, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors: prospective cohort study. *Lancet*. 2001;357(Feb 24):592-8.
245. McComsey G, Maa JF. Host Factors May Be More Important Than Choice of Antiretrovirals in the Development of Lipodystrophy. *AIDS Reader*. 2003;13(11):539-42+59.
246. McComsey G, Bai RK, Jen-Fue M, Seekins D, Wong LJ. Extensive investigations of mitochondrial DNA genome in treated HIV-1 infected subjects beyond mitochondrial DNA depletion. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;39(2):181-8.
247. McDermott AY, Shevitz A, Knox T, Roubenoff R, Kehayias J, Gorbach S. Effect of highly active antiretroviral therapy on fat, lean, and bone mass in HIV-seropositive men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74(5):679-86.

248. Menezes CN, Maskew M, Sanne I, Crowther NJ, Raal FJ. A longitudinal study of stavudine-associated toxicities in a large cohort of South African HIV infected subjects. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:244.
249. Mercie P, Thiebaut R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Annals of Medicine*. 2002;34(1):55-63.
250. Mercie P, Tchamgoue S, Thiebaut R, Viallard JF, Faure I, Dancourt V, et al. Atherogen lipid profile in HIV-1-infected patients with lipodystrophy syndrome. *European Journal of Internal Medicine*. 2000;11(5):257-63.
251. Min JK, Leclercq P, Lanoy E, Cervera P, Antuna-Puente B, Maachi M, et al. A 6-month interruption of antiretroviral therapy improves adipose tissue function in HIV-infected patients: The ANRS EP29 Lipostop Study. *Antiviral Therapy*. 2007;12(8):1273-83.
252. Mini Jacob S, Annie Phoebe K, Hemalatha R, Sivakumar MR, Ravindran MP, Natarajan MV. Adiponectin and leptin levels in HIV-infected patients with lipodystrophy in Southern India. *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13.
253. Mirmirani P, Maurer T, Cohen M, D'Souza G, Karim R, Plankey M, et al. Investigating the effects of metabolic dysregulation on hair follicles: A comparison of HIV-infected women with and without central lipohypertrophy. *International Journal of Dermatology*. 2013.
254. Monnerat BZ, Cerutti Junior C, Canicali SC, Motta TR. Clinical and biochemical evaluation of HIV-related lipodystrophy in an ambulatory population from the Hospital Universitario Cassiano Antonio de Moraes, Vitoria, ES, Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2008;12(4):364-8.
255. Moreno-Perez O, Escoin C, Serna-Candel C, Pico A, Alfayate R, Merino E, et al. Risk factors for sexual and erectile dysfunction in hiv-infected men: The role of protease inhibitors. *AIDS*. 2010;24(2):255-64.
256. Mutimura E, Stewart A, Rheeder P, Crowther NJ. Metabolic function and the prevalence of lipodystrophy in a population of HIV-infected African subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;46(4):451-5.
257. Nagy GS, Tsiodras S, Martin LD, Avihingsanon A, Gavrila A, Hsu WC, et al. Human immunodeficiency virus type 1-related lipoatrophy and lipohypertrophy are associated with serum concentrations of leptin. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(6):795-802.
258. Nazih H, Raffi F, Taieb A, Reynes J, Choutet P, Cassuto J-P, et al. Peroxisome proliferator activating receptor alpha and gamma polymorphisms and metabolic abnormalities in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: the ANRS CO8 APROCO-COPILOTE study. *AIDS Research & Human Retroviruses*. 2012;28(4):393-9.
259. Nguyen A, Calmy A, Schiffer V, Bernasconi E, Battegay M, Opravil M, et al. Lipodystrophy and weight changes: Data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006. *HIV Medicine*. 2008;9(3):142-50.

260. Nicholas PK, Kirksey KM, Corless IB, Kemppainen J. Lipodystrophy and quality of life in HIV: Symptom management issues. *Applied Nursing Research*. 2005;18(1):55-8.
261. Nila A, Setiawati HI, Andrajati R, Djauzi S. Evaluation of side effects events peripheral neuropathy and lipodystrophy in patients with HIV/AIDS who used stavudine in antiretroviral regimens. *HIV and AIDS Review*. 2013;12(1):4-8.
262. Oette M, Juretzko P, Kroidl A, Sagir A, Wettstein M, Siegrist J, et al. Lipodystrophy syndrome and self-assessment of well-being and physical appearance in HIV-positive patients. *AIDS Patient Care and STDs*. 2002;16(9):413-7.
263. Ongolo-Zogo P, Mbia NN, Minkala TLM, Sida MB, Kouanfack C, Amvene SN. Lipodystrophy and echographic hepatic steatosis in HIV-positive patients under highly active antiretroviral therapy (HAART) in Yaounde (Cameroon). *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*. 2012;105(5):353-60.
264. Padilla S, Gallego JA, Masia M, Gutierrez F. Single-slice computed tomography and anthropometric skinfold analysis for evaluation of facial lipoatrophy in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(12):1848-51.
265. Padilla S, Gallego JA, Masia M, Ardoy F, Hernandez I, Gutierrez F. Ultrasonography and anthropometry for measuring regional body fat in HIV-infected patients. *Current HIV Research*. 2007;5(5):459-66.
266. Pappas VA, Kyriakis KP, Botsis C, Papastamopoulos V, Hadjivassiliou M, Stavrianeas NG. Protease inhibitor therapy-associated lipodystrophy, hypertriglyceridaemia and diabetes mellitus. *AIDS*. 2000;14(7):903-5.
267. Pedro-Botet Montoya J, Knobel Freud H, Montero M, Jerico Alba C, Guelar Grimberg A. Sex influence in lipodystrophy of HIV-infected patients and its association with cardiovascular risk factors. *Anales de Medicina Interna*. 2007;24(4):168-72.
268. Petit JM, Duong M, Duvillard L, Florentin E, Portier H, Lizard G, et al. LDL-receptors expression in HIV-infected patients: Relations to antiretroviral therapy, hormonal status, and presence of lipodystrophy. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002;32(5):354-9.
269. Petoumenos K, Worm SW, Fontas E, Weber R, De Wit S, Bruyand M, et al. Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Journal of the International AIDS Society*. 2012;15(2).
270. Plankey M, Bacchetti P, Jin C, Grimes B, Hyman C, Cohen M, et al. Self-perception of body fat changes and HAART adherence in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS & Behavior*. 2009;13(1):53-9.
271. Polo R, Verdejo J, Martinez-Rodriguez S, Madrigal P, Gonzalez-Munoz M. Lipoatrophy, fat accumulation, and mixed syndrome in protease inhibitor-naive HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2000;25(3):284-6.
272. Potard V, Chassany O, Lavignon M, Costagliola D, Spire B. Better health-related quality of life after switching from a virologically effective regimen to a regimen containing efavirenz or nevirapine. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2010;22(1):54-61.

273. Potthoff A, Brockmeyer NH, Gelbrich G, Neuhaus K, Esser S, Reinsch N, et al. Lipodystrophy - A sign for metabolic syndrome in patients of the HIV-HEART study. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2010;8(2):92-8.
274. Preau M, Bonnet A, Bouhnik AD, Fernandez L, Obadia Y, Spire B. Anhedonia and depressive symptomatology among HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapies (ANRS-EN12-VESPA). *Encephale*. 2008;34(4):385-93.
275. Preau M, Bouhnik AD, Peretti-Watel P, Obadia Y, Spire B, Afsa C, et al. Suicide attempts among people living with HIV in France. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2008;20(8):917-24.
276. Preau M, Bouhnik AD, Spire B, Leport C, Saves M, Picard O, et al. Health related quality of life and lipodystrophy syndrome among HIV-infected patients. *Encephale*. 2006;32(5 I):713-9.
277. Price J, Woolley I, Paul E, Ridley E, Hoy J. Lipodystrophy, is it still relevant? *Antiviral Therapy*. 2011;16:A32-A3.
278. 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.
279. Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N. Risk of Diabetes Mellitus in Persons with and without HIV: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*. 2012;7(9).
280. Richardson D, Lamba H, Goldmeier D, Nalabanda A, Harris JRW. Factors associated with sexual dysfunction in men with HIV infection. *International Journal of STD and AIDS*. 2006;17(11):764-7.
281. Roca B, Gomez CJ, Arnedo A. Stavudine, lamivudine and indinavir in drug abusing and non-drug abusing HIV-infected patients: Adherence, side effects and efficacy. *Journal of Infection*. 1999;39(2):141-5.
282. Rodriguez-Guardado A, Maradona JA, Asensi V, Carton JA, Casado L. Hepatitis C virus in patients with HIV infection and lipodystrophy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2003;32(3):348-9.
283. Rodriguez-Vidigal FF, Aguilar FJ. Lipodystrophic syndrome associated with human immunodeficiency virus. Is there a relationship with hepatitis C virus infection? *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2002;20(1):42-3.
284. Rosenthal L, Falutz J. Estimation of total-body and regional soft tissue composition from DXA bone densitometry of the lumbar spine and hip. *Journal of Clinical Densitometry*. 2010;13(3):263-6.
285. Saka B, Landoh DE, Kombate K, Mouhari-Toure A, Makawa MS, Patassi A, et al. Evaluation of antiretroviral treatment in a cohort of 1 620 HIV-infected patients in Togo. *Medecine et sante tropicales*. 2012;22(2):193-7.
286. Sanches RS, Mill J, Machado AA, Donadi EA, Morais Fernandes AP. Facial Lipoatrophy: Appearances Are Not Deceiving. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2009;20(3):169-75.
287. Santos CP, Felipe YX, Braga PE, Ramos D, Segurado AC, et al. Self-perception of body changes in persons living with HIV/AIDS: prevalence and associated factors. *AIDS*. 2005;19(Oct):S14-S21.
288. Santos J, Palacios R, Ruiz J, Gonzalez M, Marquez M. Study of patients diagnosed with advanced HIV in the HAART era - OMEGA Cohort. *International Journal of STD and AIDS*. 2005;16(3):252-5.

289. Scherzer R, Shen W, Bacchetti P, Kotler D, Lewis CE, Shlipak MG, et al. Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging-measured adipose tissue depots in HIV-infected and control subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;88(4):1088-96.
290. Schiffer V, Deveau C, Meyer L, Iraqui I, Nguyen-Wartel A, Chaix ML, et al. Recent changes in the management of primary HIV-1 infection: Results from the French PRIMO cohort. *HIV Medicine*. 2004;5(5):326-33.
291. Schwenk A, Breuer P, Kremer G, Ward L. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy syndrome: Bioelectrical impedance analysis, anthropometry and clinical scores. *Clinical Nutrition*. 2001;20(3):243-9.
292. Schwenk A, Beisenherz A, Kremer G, Diehl V, Salzberger B, Fatkenheuer G. Bioelectrical impedance analysis in HIV-infected patients treated with triple antiretroviral treatment. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70(5):867-73.
293. Segatto AFM, Freitas Jr IF, dos Santos VR, Alves KCP, Barbosa DA, Filho AMP, et al. Lipodystrophy in HIV/AIDS patients with different levels of physical activity while on antiretroviral therapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011;44(4):420-4.
294. Seminari E, Tinelli C, Minoli L, Sacchi P, Filice G, Zocchetti C, et al. Evaluation of the risk factors associated with lipodystrophy development in a cohort of HIV-positive patients. *Antiviral Therapy*. 2002;7(3):175-80.
295. Serrano-Villar S, Estrada V, Gomez-Garre D, Avila M, Fuentes-Ferrer M, Sanchez-Parra C, et al. Clinical factors and biomarkers associated with subclinical atherosclerosis in the human immunodeficiency virus infection. *Medicina Clinica*. 2012;139(6):231-7.
296. Serrano-Villar S, Estrada V, Gomez-Garre D, Avila M, Fuentes-Ferrer M, Sanchez-Parra C, et al. Incipient renal impairment as a predictor of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012;59(2):141-8.
297. Signorini DJHP, Netto AMSDO, Gabbay S, Monteiro MCM, Signorini DH, Andrade MDFCD, et al. A comparison of sonographic assessments and clinical questionnaire in the diagnosis of HIV-associated lipodystrophy. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2011;10(6):351-6.
298. Signorini DJHP, Monteiro MCM, de Andrade MFC, Signorini DH, Eyer-Silva WA. What should we know about metabolic syndrome and lipodystrophy in AIDS? *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2012;58(1):70-5.
299. Singh H, Dulhani N, Tiwari P, Singh P, Sinha T. A prospective, observational cohort study to elicit adverse effects of antiretroviral agents in a remote resource-restricted tribal population of Chhattisgarh. *Indian Journal of Pharmacology*. 2009;41(5):224-6.
300. Smit E, Semba RD, Pilibosian E, Vlahov D, Tun W, Purvis L, et al. Body habitus in a cohort of HIV-seropositive and HIV-seronegative injection drug users. *AIDS Patient Care and STDs*. 2005;19(1):19-30.
301. Soe AN, Tansuphasawadikul S, Phonrat B, Boonpok L, Tepsupa S, Japrasert C, et al. Early viral suppression predicting long-term treatment success among HIV patients commencing NNRTI-based antiretroviral therapy. *Journal of Antivirals and Antiretrovirals*. 2010;2(2):33-7.

302. Spire B, Carrieri P, Sopha P, Protopopescu C, Prak N, Quillet C, et al. Adherence to antiretroviral therapy in patients enrolled in a comprehensive care program in Cambodia: A 24-month follow-up assessment. *Antiviral Therapy*. 2008;13(5):697-703.
303. Sternfeld T, Schmid M, Tischleder A, Mudra S, Schlamp A, Kost BP, et al. The influence of HIV infection and antiretroviral therapy on the mitochondrial membrane potential of peripheral mononuclear cells. *Antiviral Therapy*. 2007;12(5):769-78.
304. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: Self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2004;36(3):808-16.
305. Suarez-Zarracina T, Valle-Garay E, Collazos J, Montes AH, Carcaba V, Carton JA, et al. Didanosine (ddI) associates with increased liver fibrosis in adult HIV-HCV coinfecting patients. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012;19(10):685-93.
306. Sued O, Miro JM, Alquezar A, Claramonte X, Garcia F, Plana M, et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: Clinical, virological and immunological characteristics of 75 patients (1997-2003). *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2006;24(4):238-44.
307. Sungkanuparph S, Kiertiburanakul S, Manosuthi W, Kiatatchasai W, Vibhagool A. Initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS with CD4<50 cells/mm<sup>3</sup> in a resource-limited setting: Efficacy and tolerability. *International Journal of STD and AIDS*. 2005;16(3):243-6.
308. Suppadungsuk S, Yamwong S, Sungkanuparph S. Risk of acute myocardial infarction predicted by RAMA-EGAT score among HIV-infected Thai patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2012;16:e192.
309. Tarr PE, Taffe P, Bleiber G, Furrer H, Rotger M, Martinez R, et al. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders. *Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(9):1419-26.
310. Teva I, De La Paz Bermudez M, Hernandez-Quero J, Buena-Casal G. Assessment of depression, anxiety, and anger in HIV/AIDS patients. *Salud Mental*. 2005;28(5):40-9.
311. Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, Ekouevi DK, Malvy D, Morlat P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. *Groupe d'Epidemiologie Clinique du Syndrome d'Immunodeficiency Acquis en Aquitaine*. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;31(6):1482-7.
312. Tien PC. Fat distribution in women with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;42(5):562-71.
313. Trinca JR, Sprinz E, Lazzaretti RK, Hutz MH, Kuhmmer R, De Almeida S, et al. SNPs in the APM1 gene promoter are associated with adiponectin levels in HIV-infected individuals receiving HAART. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;55(3):299-305.



314. Tsekes G, Chrysos G, Douskas G, Paraskeva D, Mangafas N, Giannakopoulos D, et al. Body composition changes in protease inhibitor-naive HIV-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Medicine*. 2002;3(2):85-90.
315. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: A 5-year cohort study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(13):2050-6.
316. Turcinov D, Begovac J. Predicted coronary heart disease risk in Croatian HIV infected patients treated with combination antiretroviral therapy. *Collegium Antropologicum*. 2011;35(1):115-21.
317. Ubeda AC, Moreno JS, Williams F, Gorgolas M. Efficacy and safety of nevirapine + kivexa (Abacavir/Lamivudine) as a simplification strategy for HIV patients with undetectable viral load. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;58(3):e95-e6.
318. Uglietti A, Ravasi G, Meroni V, Narciso P, Ladisa N, Martini S, et al. Nelfinavir+M8 plasma levels determined with an ELISA test in HIV infected patients with or without HCV and/or HBV coinfection: The VIRAKINETICS II study. *Current HIV Research*. 2009;7(3):293-301.
319. van Oosterhout JJ, Mallewa J, Kaunda S, Chagoma N, Njalale Y, Kampira E, et al. Stavudine toxicity in adult longer-term ART patients in Blantyre, Malawi. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2012;7(7):e42029.
320. Vigouroux C, Maachi M, Nguyen TH, Coussieu C, Gharakhanian S, Funahashi T, et al. Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17(10):1503-11.
321. Walmsley S, Cheung AM, Fantus G, Gough K, Smaill F, Azad A, et al. A prospective study of body fat redistribution, lipid, and glucose parameters in HIV-infected patients initiating combination antiretroviral therapy. *HIV Clinical Trials*. 2008;9(5):314-23.
322. Wangsomboonsiri W, Mahasirimongkol S, Chantarangsu S, Kiertiburanakul S, Charoenyingwattana A, Komindr S, et al. Association between HLA-B\*4001 and lipodystrophy among HIV-infected patients from Thailand who received a stavudine-containing antiretroviral regimen. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(4):597-604.
323. Yang Y, Yap M, Tha NO, Paton NI. Objective assessment of facial lipoatrophy changes in a cohort of HIV-infected patients taking combination antiretroviral therapy. *HIV Clinical Trials*. 2008;9(6):399-406.
324. Yao J, Yu W, Li T, Luo L, Lin Q, Tian J, et al. The Pilot Study of DXA Assessment in Chinese HIV-Infected Men With Clinical Lipodystrophy. *Journal of Clinical Densitometry*. 2011;14(1):58-62.
325. Young J, Rickenbach M, Weber R, Furrer H, Bernasconi E, Hirschel B, et al. Body fat changes among antiretroviral-naive patients on PI- and NNRTI-based HAART in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral Therapy*. 2005;10(1):73-81.
326. Zaldivar-Munoz M, Perez-Zaldivar JI. Symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis as complications of anti-retroviral therapy. An experience from Limpopo Province, South Africa. *Internet Journal of Infectious Diseases*. 2011;10(1).
327. Zannou DM, Denoed L, Lacombe K, Amoussou-Guenou D, Bashi J, Akakpo J, et al. Incidence of lipodystrophy and metabolic disorders in patients starting non-

- nucleoside reverse transcriptase inhibitors in Benin. *Antiviral Therapy*. 2009;14(3):371-80.
328. Zanone Poma B, Riva A, Nasi M, Cicconi P, Broggin V, Lepri AC, et al. Genetic polymorphisms differently influencing the emergence of atrophy and fat accumulation in HIV-related lipodystrophy. *AIDS*. 2008;22(14):1769-78.
329. Zhou HY, Zheng YH, He Y, Chen Z, Liu M, Yin W, et al. Evaluation of a 6-year highly active antiretroviral therapy in Chinese HIV-1-infected patients. *Intervirolgy*. 2010;53(4):240-6.
330. Pere Domingo IS-L, Ramón Teira, Fernando Lozano, Alberto Terrón, Pompeyo Viciano, Juan González, M<sup>a</sup> José Galindo, Paloma Geijo, Antonio Vergara, Jaime Cosín, Esteban Ribera, Bernardino Roca, M<sup>a</sup> Luisa Garcia-Alcalde, Trinitario Sánchez, Ferran Torres, Juan Ramón Lacalle, and Myriam Garrido. Dyslipidemia and Cardiovascular Disease Risk Factor Management in HIV-1-Infected Subjects Treated with HAART in the Spanish VACH Cohort. *The Open AIDAS Journal*. 2008.
331. Mercier S, Gueye NFN, Cournil A, Fontbonne A, Copin N, Ndiaye I, et al. Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-1-infected adults on 4- to 9-year antiretroviral therapy in senegal: A case-control study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;51(2):224-30.
332. Tin EE, Bowonwatanuwong C, Desakorn V, Wilairatana P, Krudsood S, Pitisuttithum P. The efficacy and adverse effects of GPO-VIR (stavudine+lamivudine+nevirapine) in treatment-naive adult HIV patients. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health*. 2005;36(2):362-9.
333. George JA, Venter WDF, Van Deventer HE, Crowther NJ. A longitudinal study of the changes in body fat and metabolic parameters in a south African population of HIV-positive patients receiving an antiretroviral therapeutic regimen containing stavudine. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2009;25(8):771-81.
334. Hendrickson SL, Kingsley LA, Ruiz-Pesini E, Poole JC, Jacobson LP, Palella FJ, et al. Mitochondrial DNA haplogroups influence lipoatrophy after highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;51(2):111-6.
335. Aghdassi E, Arendt B, Salit IE, Allard JP. Estimation of body fat mass using dual-energy x-ray absorptiometry, bioelectric impedance analysis, and anthropometry in HIV-positive male subjects receiving highly active antiretroviral therapy. *Jpen: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*. 2007;31(2):135-41.
336. Alencastro PR, Wolff FH, Oliveira RR, Ikeda MLR, Barcellos NT, Brandao ABM, et al. Metabolic syndrome and population attributable risk among HIV/AIDS patients: Comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definitions. *AIDS Research and Therapy*. 2012;9.
337. Andrade S, Lan SJJ, Engelson ES, Agin D, Wang J, Heymsfield SB, et al. Use of a Durnin-Womersley formula to estimate change in subcutaneous fat content in HIV-infected subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;75(3):587-92.
338. Azzoni L, Foulkes AS, Firnhaber C, Yin X, Crowther NJ, Glencross D, et al. Metabolic and anthropometric parameters contribute to ART-mediated CD4+ T cell recovery in HIV-1-infected individuals: an observational study. *Journal of the International AIDS Society*. 2011;14:37.

339. Batterham MJ, Garsia R, Greenop PA. Dietary intake, serum lipids, insulin resistance and body composition in the era of highly active antiretroviral therapy 'Diet FRS study'. *AIDS*. 2000;14(12):1839-43.
340. Batterham MJ, Garsia R, Greenop P. Measurement of body composition in people with HIV/AIDS: A comparison of bioelectrical impedance and skinfold anthropometry with dual-energy x-ray absorptiometry. *Journal of the American Dietetic Association*. 1999;99(9):1109-11.
341. Bonfanti P, Ricci E, De Socio G, Zeme D, Carradori S, Penco G, et al. Metabolic syndrome: A real threat for HIV-positive patients? Results from the SIMONE study [2]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;42(1):128-31.
342. Bonnet E, Bernard J, Fauvel J, Massip P, Ruidavets JB, Perret B. Association of APOC3 polymorphisms with both dyslipidemia and lipoatrophy in HAART-receiving patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2008;24(2):169-71.
343. Burgoyne R, Collins E, Wagner C, Abbey S, Halman M, Nur M, et al. The relationship between lipodystrophy-associated body changes and measures of quality of life and mental health for HIV-positive adults. *Quality of Life Research*. 2005;14(4):981-90.
344. Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, Ferradini L. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: Multicentric observational cohort. *AIDS*. 2006;20(8):1163-9.
345. Corless IB, Nicholas PK, McGibbon CA, Wilson C. Weight change, body image, and quality of life in HIV disease: A pilot study. *Applied Nursing Research*. 2004;17(4):292-6.
346. De Alarcon A, Viciano P, Lozano F, Vergara A, Pujol E, Barrera A, et al. Immunological, virological and clinical response in patients infected with HIV after highly active antiviral therapy with nelfinavir: Prospective cohort study. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2003;21(10):543-51.
347. Esposito FM, Coutoudis A, Visser J, Kindra G. Changes in body composition and other anthropometric measures of female subjects on highly active antiretroviral therapy (HAART): A pilot study in Kwazulu-Natal, South Africa. *Southern African Journal of HIV Medicine*. 2008(32):36-43.
348. Ferrando SJ, Rabkin JG, Lin S, McElhiney M. Increase in body cell mass and decrease in wasting are associated with increasing potency of antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS Patient Care & STDs*. 2005;19(4):216-23.
349. Fontbonne A, Cournil A, Cames C, Mercier S, Coly AN, Lacroux A, et al. Anthropometric characteristics and cardiometabolic risk factors in a sample of urban-dwelling adults in Senegal. *Diabetes & Metabolism*. 2011;37(1):52-8.
350. Gavrila A, Tsiodras S, Doweiko J, Nagy GS, Brodovicz K, Hsu W, et al. Exercise and vitamin E intake are independently associated with metabolic abnormalities in human immunodeficiency virus-positive subjects: A cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(12):1593-601.
351. Hirschel B, Mikhail E, Martinez E, De Lazzari E, Gatell JM. Substitution for Protease Inhibitors in HIV Therapy [1] (multiple letters). *New England Journal of Medicine*. 2003;349(25):2460-1.
352. Jordan WC, Jefferson R, Yemofio F, Tolbert L, Conlon V, Carroll H, et al. Nevirapine plus efavirenz plus didanosine: A simple, safe, and effective once-

- daily regimen for patients with HIV infection. *Journal of the National Medical Association*. 2003;95(12):1152-7.
353. .Kranco A, Aprea L, Geraci A. Italian index of HIV protease inhibitors naive patients: Our experience. *Infezioni in Medicina*. 2001;9(3):170-5.
  354. Koethe JR, Bian A, Shintani AK, Boger MS, Mitchell VJ, Erdem H, et al. Serum leptin level mediates the association of body composition and serum C-reactive protein in HIV-infected persons on antiretroviral therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2012;28(6):552-7.
  355. Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, Arendt G, Brockmeyer NH, Potthoff A, Ulmer A, et al. HIV or HIV-therapy? Causal attributions of symptoms and their impact on treatment decisions among women and men with HIV. *European Journal of Medical Research*. 2009;14(4):139-46.
  356. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS*. 2003;17(7):971-9.
  357. Mouhari-Toure A, Saka B, Kombat K, Tchangai-Walla K, Pitche P. Clinical safety of a generic fixed-dose combination of stavudine/lamivudine/nevirapine (Triomune). Study of 297 cases in Togo. *Bulletin de la Société de pathologie exotique (1990)*. 2008;101(5):404-6.
  358. Murri R, Cozzi Lepri A, Phillips AN, Girardi E, Nasti G, Ferrara S, et al. Access to antiretroviral treatment, incidence of sustained therapy interruptions, and risk of clinical events according to sex: Evidence from the I.Co.N.A. Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;34(2):184-90.
  359. Norbiato G, Trifiro G, Galli M, Gervasoni C, Clerici M. Fat redistribution in HIV-infected patients. A new hormonal-immune disorder? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;917:951-5.
  360. Segatto AF, Freitas Jr IF, Dos Santos VR, Alves KC, Barbosa DA, Filho AM, et al. Indices of body fat distribution for assessment of lipodystrophy in people living with HIV/AIDS. *BMC research notes*. 2012;5:543.
  361. Sevastianova K, Sutinen J, Greco D, Sievers M, Salmenkivi K, Perttila J, et al. Comparison of dorsocervical with abdominal subcutaneous adipose tissue in patients with and without antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *Diabetes*. 2011;60(7):1894-900.
  362. Sevastianova K, Sutinen J, Westerbacka J, Ristola M, Yki-Jarvinen H. Arterial stiffness in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2005;10(8):925-35.
  363. Shalit P. Long-term efficacy of a protease inhibitor-sparing, nucleoside reverse transcriptase inhibitor-limiting antiretroviral regimen with nevirapine, lamivudine, and reduced standard stavudine dosage. *HIV Clinical Trials*. 2004;5(1):62-4.
  364. Shikuma CM, Gerschenson M, Chow D, Libutti DE, Willis JH, Murray J, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation protein levels in peripheral blood mononuclear cells correlate with levels in subcutaneous adipose tissue within samples differing by HIV and lipoatrophy status. *AIDS Research & Human Retroviruses*. 2008;24(10):1255-62.
  365. Sievers M, Walker UA, Sevastianova K, Setzer B, Wagsater D, Eriksson P, et al. Gene expression and immunohistochemistry in adipose tissue of hiv type 1 -

- infected patients with nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor - Associated lipoatrophy. *Journal of Infectious Diseases*. 2009;200(2):252-62.
366. Silva MM, Simoes RT, Castelli EC, Mendes-Junior CT, Deghaide NHS, Tsuda LC, et al. TNF microsatellite alleles may confer protection against the development of lipodystrophy syndrome in Brazilian HIV patients. *International Journal of Immunogenetics*. 2010;37(5):379-85.
367. Siqueira Vasimon H, Jordao AA, Albuquerque de Paula FJ, Artioli Machado A, Pontes Monteiro J. Comparison of bioelectrical impedance with skinfold thickness and X-ray absorptiometry to measure body composition in HIV-infected with lipodystrophy. *Nutrición hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral*. 2011;26(3):458-64.
368. Skiest DJ, Krambrink A, Su Z, Robertson KR, Margolis DM. Improved measures of quality of life, lipid profile, and lipoatrophy after treatment interruption in HIV-infected patients with immune preservation: Results of ACTG 5170. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008;49(4):377-83.
369. Tien PC, Benson C, Zolopa AR, Sidney S, Osmond D, Grunfeld C. The Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM): Methods, design, and sample characteristics. *American Journal of Epidemiology*. 2006;163(9):860-9.
370. Arbune M. Lipodystrophy and metabolic syndrome in Romanian HIV-infected adults. *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13.
371. Azzoni L, Crowther NJ, Firnhaber C, Foulkes AS, Yin X, Glencross D, et al. Association between HIV replication and serum leptin levels: an observational study of a cohort of HIV-1-infected South African women. *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13(1):33.
372. Benn P, Ruff C, Cartledge J, Sauret V, Copas A, Linney A, et al. Overcoming subjectivity in assessing facial lipoatrophy: Is there a role for three-dimensional laser scans? *HIV Medicine*. 2003;4(4):325-31.
373. Magny Bergersen B, Schumacher A, Sandvik L, Bruun J, Birkeland K. Important differences in components of the metabolic syndrome between HIV-patients with and without highly active antiretroviral therapy and healthy controls. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2006;38(8):682-9.
374. Bickel M, Eisen J, Stephan C, Crespi CM, Lutz T, Klauke S, et al. A standardized, comprehensive magnetic resonance imaging protocol for rapid and precise quantification of HIV-1-associated lipodystrophy. *HIV Medicine*. 2007;8(7):413-9.
375. Boufassa F, Goujard C, Viard JP, Carlier R, Lefebvre B, Yeni P, et al. Immune deficiency could be an early risk factor for altered insulin sensitivity in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: The ANRS COPANA cohort. *Antiviral Therapy*. 2012;17(1):91-100.
376. Carter VM, Hoy JF, Bailey M, Colman PG, Nyulasi I, Mijch AM. The prevalence of lipodystrophy in an ambulant HIV-infected population: It all depends on the definition. *HIV Medicine*. 2001;2(3):174-80.
377. Chang KH, Kim JM, Song YG, Hong SK, Lee HC, Lim SK. Does race protect an oriental population from developing lipodystrophy in HIV-infected individuals on HAART? *Journal of Infection*. 2002;44(1):33-8.
378. Chiappini F, Teicher E, Saffroy R, Pham P, Falissard B, Barrier A, et al. Prospective evaluation of blood concentration of mitochondrial DNA as a marker of toxicity in

- 157 consecutively recruited untreated or HAART-treated HIV-positive patients. *Laboratory Investigation*. 2004;84(7):908-14.
379. Galli M, Veglia F, Angarano G, Santambrogio S, Meneghini E, Gritti F, et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations: Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;34(1):58-61.
380. Grunfeld C. Fat distribution in men with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;40(2):121-31.
381. Grunfeld C, Saag M, Cofrancesco J, Lewis CE, Kronmal R, Heymsfield S, et al. Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipodystrophy. *AIDS*. 2010;24(11):1717-26.
382. Hansen ABE, Lindegaard B, Obel N, Andersen O, Nielsen H, Gerstoft J. Pronounced lipodystrophy in HIV-infected men receiving HAART for more than 6 years compared with the background population. *HIV Medicine*. 2006;7(1):38-45.
383. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: The swiss HIV cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(11):1130-9.
384. Johnson JA, Albu JB, Engelson ES, Fried SK, Inada Y, Ionescu G, et al. Increased systemic and adipose tissue cytokines in patients with HIV-associated lipodystrophy. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2004;286(2 49-2):E261-E71.
385. Koppel K, Bratt G, Eriksson M, Sandstrom E. Serum lipid levels associated with increased risk for cardiovascular disease is associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 infection. *International Journal of STD and AIDS*. 2000;11(7):451-5.
386. Kosmiski LA, Bacchetti P, Kotler DP, Heymsfield SB, Lewis CE, Shlipak MG, et al. Relationship of fat distribution with adipokines in human immunodeficiency virus infection. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(1):216-24.
387. Mercie P, Tchamgoue S, Dabis F, Pellegrin JL. Lipodystrophy in HIV-1-infected patients. *Lancet*. 1999;354(9181):867-8.
388. Miller J, Carr A, Emery S, Law M, Mallal S, Baker D, et al. HIV lipodystrophy: Prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Medicine*. 2003;4(3):293-301.
389. Nguemaim NF, Mbuagbaw J, Teto G, Nkoa T, Same-Ekobo A, Asonganyi T. Morphological changes in HIV-1 infected patients on antiretroviral therapy without protease inhibitors in Cameroon: A prospective cohort study. *Journal of Medical Sciences (Faisalabad)*. 2012;12(5):131-40.
390. Onen N, Overton E, Seyfried W, Stumm E, Snell M, Mondy K, et al. Aging and HIV infection: A comparison between older HIV-infected persons and the general population. *HIV Clinical Trials*. 2010;11(2):100-9.
391. Paton NI, Earnest A, Ng YM, Karim F, Aboulhab J. Lipodystrophy in a cohort of human immunodeficiency virus-infected asian patients: Prevalence, associated factors, and psychological impact. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35(10):1244-9.

392. Payne BAI, Hateley CL, Ong ELC, Premchand N, Schmid ML, Schwab U, et al. HIV-associated fatigue in the era of highly active antiretroviral therapy: Novel biological mechanisms? *HIV Medicine*. 2013;14(4):247-51.
393. Puttawong S, Prasithsirikul W, Vadcharavivad S. Prevalence of lipodystrophy in Thai-HIV infected patients. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2004;87(6):605-11.
394. Schmidt HH, Behrens G, Genschel J, Stoll M, Dejam A, Haas R, et al. Lipid evaluation in HIV-1-positive patients treated with protease inhibitors. *Antiviral Therapy*. 1999;4(3):163-70.
395. Steel J, Landsittel D, Calhoun B, Wieand S, Kingsley LA. Effects of lipodystrophy on quality of life and depression in HIV-infected men on HAART. *AIDS Patient Care and STDs*. 2006;20(8):565-75.
396. Study of Fat R, Metabolic Change in HIV1. Fat distribution in women with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2006;42(5):562-71.
397. Tien PC, Cole SR, Williams CM, Li R, Justman JE, Cohen MH, et al. Incidence of Lipoatrophy and Lipohypertrophy in the Women's Interagency HIV Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;34(5):461-6.
398. Tungsiripat M, O'Riordan MA, Storer N, Harrill D, Ganz J, Libutti D, et al. Subjective clinical lipoatrophy assessment correlates with DEXA-measured limb fat. *HIV Clinical Trials*. 2009;10(5):314-9.
399. Wan T, Fidler S, McDonald S, Foster C. Health outcomes for young adults with perinatally acquired HIV-1 infection following transfer to adult services. *HIV Medicine*. 2011;12:12.
400. Barb D, Wadhwa SG, Kratzsch J, Gavrila A, Chan JL, Williams CJ, et al. Circulating resistin levels are not associated with fat redistribution, insulin resistance, or metabolic profile in patients with the highly active antiretroviral therapy-induced metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(9):5324-8.
401. Bard J-M, Lassalle R, Capeau J, Bach-Ngohou K, Nazih-Sanderson F, Remy G, et al. Association of apolipoproteins C3 and E with metabolic changes in HIV-infected adults treated with a protease-inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2006;11(3):361-70.
402. Boulassel MR, Morales R, Murphy T, Lalonde RG, Klein MB. Gender and long-term metabolic toxicities from antiretroviral therapy in HIV-1 infected persons. *Journal of Medical Virology*. 2006;78(9):1158-63.
403. Boulle A, Orrell C, Kaplan R, Van Cutsem G, McNally M, Hilderbrand K, et al. Substitutions due to antiretroviral toxicity or contraindication in the first 3 years of antiretroviral therapy in a large South African cohort. *Antiviral Therapy*. 2007;12(5):753-60.
404. Brown G, Scott C, Teague A, Bower M, Gazzard B, Nelson M. Virological efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in clinical practice. *HIV Medicine*. 2010;11:24.
405. Burger DM, Hugen PWH, Aarnoutse RE, Dieleman JP, Prins JM, Van Der Poll T, et al. A retrospective, cohort-based survey of patients using twice-daily indinavir + ritonavir combinations: Pharmacokinetics, safety, and efficacy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2001;26(3):218-24.

406. Cardoso SW, Grinsztejn B, Velasque L, Veloso VG, Luz PM, Friedman RK, et al. Incidence of modifying or discontinuing first HAART regimen and its determinants in a cohort of HIV-infected patients from Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2010;26(8):865-74.
407. Carrieri MP, Leport C, Protopopescu C, Cassuto JP, Bouvet E, Peyramond D, et al. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: A 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;41(4):477-85.
408. Cervero-Jimenez M, Torres-Perea R, Ruiz-Capillas JJ, Del Alamo M, Agud JL, Solis J, et al. Factors predicting the failure of interruption of highly active antiretroviral treatment (HAART) in HIV-infected patients. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2005;23(4):202-7.
409. Chiesa E, Bini T, Adorni F, Capetti A, Rizzardini G, Faggion I, et al. Simplification of protease inhibitor-containing regimens with efavirenz, nevirapine or abacavir: Safety and efficacy outcomes. *Antiviral Therapy*. 2003;8(1):27-35.
410. Class GJ, Julg B, Roling J, Goebel FD, Bogner JR. Metabolic and anthropometric changes one year after switching from Didanosine/Stavudine to Tenofovir in HIV-infected patients. *European Journal of Medical Research*. 2007;12(2):54-60.
411. Colafigli M, Di Giambenedetto S, Bracciale L, Fanti I, Prosperi M, Cauda R, et al. Long-term follow-up of nevirapine-treated patients in a single-centre cohort. *HIV Medicine*. 2009;10(8):461-9.
412. Davidson I, Beardsell H, Smith B, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, et al. The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: The SWITCH study. *Antiviral Research*. 2010;86(2):227-9.
413. Degris E, Delpierre C, Sommet A, Sire S, Lassoued S, Aquilina C, et al. Longitudinal Study of Body Composition of 101 HIV Men With Lipodystrophy: Dual-Energy X-Ray Criteria for Lipodystrophy Evolution. *Journal of Clinical Densitometry*. 2010;13(2):237-44.
414. Dube NM, Summers R, Tint KS, Mayayise G. A pharmacovigilance study of adults on highly active antiretroviral therapy, South Africa: 2007 - 2011. *Pan African Medical Journal*. 2012;11:39.
415. Feldt T, Oette M, Kroidl A, Gobels K, Leidel R, Sagir A, et al. Atazanavir for treatment of HIV infection in clinical routine: Efficacy, pharmacokinetics and safety. *European Journal of Medical Research*. 2005;10(1):7-10.
416. Gratacos L, Tuset M, Codina C, Miro JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Antiretroviral therapy of VIH infection: Duration and reasons for changing the first therapeutic regimen in 518 patients. *Medicina Clinica*. 2006;126(7):241-5.
417. Haddow LJ, Wood CW, Ainsworth JG. Discontinuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based highly active antiretroviral therapy due to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-related metabolic toxicity. *International Journal of STD and AIDS*. 2007;18(5):343-6.
418. Imaz A, Llibre JM, Mora M, Mateo G, Camacho A, Blanco JR, et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(2):358-62.



419. Jansen K, Sonnerborg A, Brockmeyer N, Thalme A, Svedhem V, Dupke S, et al. Long-term efficacy and safety of Atazanavir/Ritonavir treatment in a real-life cohort of treatment-experienced patients with HIV type 1 infection. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013;29(3):564-73.
420. Khaykin P, Postel N, Reeb I, Staszewski S. Switch to efavirenz (EFV) after protease-inhibitor (PI) - Failure: Explorative analysis of outcome by baseline viral VS tolerability failure. *European Journal of Medical Research*. 2008;13(4):169-72.
421. Knechten H, Sturner KH, Hohn C, Braun P. Switch to efavirenz in a protease inhibitor-containing regimen. *HIV Clinical Trials*. 2001;2(3):200-4.
422. Kumarasamy N, Vallabhaneni S, Cecelia AJ, Yepthomi T, Balakrishnan P, Saghayam S, et al. Reasons for modification of generic highly active antiretroviral therapeutic regimens among patients in Southern India. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;41(1):53-8.
423. Lafeuillade A, Jolly P, Chadapaud S, Hittinger G, Lambry V, Philip G. Evolution of lipid abnormalities in patients switched from stavudine- to tenofovir-containing regimens [2]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;33(4):544-6.
424. Lenzi L, Wiens A, Pontarolo R. Evaluation of adverse events associated with antiretroviral therapy and the relationship to treatment adherence. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013;51(2):141-6.
425. Lodwick RK, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Tyrer M, Bhagani S, et al. Stability of antiretroviral regimens in patients with viral suppression. *AIDS*. 2008;22(9):1039-46.
426. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. An extremely different dysmetabolic profile between the two available nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: Efavirenz and nevirapine [1]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;38(2):236-8.
427. Marshall N, Liu K, Macartney M, Garcia A, Cuthbertson Z, Swaden L, et al. Switching to maraviroc in combination with 2 NRTIs: Experience in clinical practice. *HIV Medicine*. 2012;13:74-5.
428. Martin N, Perez-Valero I, San Jose Valiente B, Mora M, Bernardino-Serna JJ, Gonzalez J, et al. Factors associated with treatment modification during the first year of contemporary HAART. *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13.
429. Masia M, Padilla S, Garcia N, Jarrin I, Bernal E, Lopez N, et al. Endothelial function is impaired in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Antiviral Therapy*. 2010;15(1):101-10.
430. Njuguna C, Orrell C, Kaplan R, Bekker LG, Wood R, Lawn SD. Rates of Switching Antiretroviral Drugs in a Primary Care Service in South Africa before and after Introduction of Tenofovir. *PLoS ONE*. 2013;8(5).
431. Palacios R, Santos J, Camino X, Arazo P, Perea RT, Echevarría S, et al. Treatment-limiting toxicities associated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy: a prospective, observational study. *Current Therapeutic Research*. 2005;66(2):117-27.
432. Pedreira Vazquez I, Margusino Framinan L, Perez Fernandez K, Martin Herranz I. [Change of antiretroviral therapy in HIV-infected patients]. *Farmacia Hospitalaria*. 2004;28(6 Suppl 1):48-54.

433. Pedrol E, Martin T, Del Pozo MA, Flores J, Sanz J, Carton JA, et al. Efficacy and safety of a reduced-dose of stavudine in HIV-infected patients under immunological and virological stable conditions. *Medicina Clinica*. 2007;129(10):361-5.
434. Perovic Mihanovic M, Haque NS, Rutherford GW, Zekan S, Begovac J. Toxicity-related antiretroviral drug treatment modifications in individuals starting therapy: A cohort analysis of time patterns, sex, and other risk factors. *Medical Science Monitor*. 2013;19(1):483-92.
435. Peyriere H, Guillemin V, Lotthe A, Baillat V, Fabre J, Favier C, et al. Reasons for early abacavir discontinuation in HIV-infected patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(10):1392-7.
436. Phan V, Thai S, Choun K, Lynen L, van Griensven J. Incidence of treatment-limiting toxicity with stavudine-based antiretroviral therapy in Cambodia: a retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e30647.
437. Prosperi MCF, Fabbiani M, Fanti I, Zaccarelli M, Colafigli M, Mondì A, et al. Predictors of first-line antiretroviral therapy discontinuation due to drug-related adverse events in HIV-infected patients: A retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12.
438. Rockwood N, Jagjit Singh G, Mandhalia S, Nelson M. The outcome of switching from ritonavir boosted lopinavir to ritonavir boosted atazanavir or darunavir. *HIV Medicine*. 2012;13:75.
439. Sime A, Teshale C, Tsega B, Ergetie Z. Assessment of factors that cause arv drugs regimen change among hiv infected adult patients who have started initial haart treatment in adama referral s'hospital art clinic, central ethiopia. *Pharmanest*. 2013;4(1):44-53.
440. Srasuebkuł P, Calmy A, Zhou J, Kumarasamy N, Law M, Lim PL. Impact of drug classes and treatment availability on the rate of antiretroviral treatment change in the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *AIDS Research and Therapy*. 2007;4.
441. Takuva S, Louwagie G, Zuma K, Okello V. Durability of first line antiretroviral therapy: Reasons and predictive factors for modifications in a Swaziland Cohort. *Journal of Antivirals and Antiretrovirals*. 2012;4(1):014-20.
442. Tyrer M, Swaden L, Marshall NJ, Johnson M. Switching to dual therapy with darunavir/ritonavir and etravirine: A simplification strategy. *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13.
443. van Griensven J, De Naeyer L, Mushi T, Ubarijoro S, Gashumba D, Gazille C, et al. High prevalence of lipoatrophy among patients on stavudine-containing first-line antiretroviral therapy regimens in Rwanda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(8):793-8.
444. van Griensven J, Zachariah R, Rasschaert F, Atte EF, Reid T. Weight evolution in HIV-1 infected women in Rwanda after stavudine substitution due to lipoatrophy: comparison of zidovudine with tenofovir/abacavir. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009;103(6):613-9.
445. van Griensven J, Zachariah R, Mugabo J, Reid T. Weight loss after the first year of stavudine-containing antiretroviral therapy and its association with lipoatrophy, virological failure, adherence and CD4 counts at primary health care level in

- Kigali, Rwanda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;104(12):751-7.
446. van Griensven J, Zachariah R, Rasschaert F, Mugabo J, Atte EF, Reid T. Stavudine- and nevirapine-related drug toxicity while on generic fixed-dose antiretroviral treatment: incidence, timing and risk factors in a three-year cohort in Kigali, Rwanda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;104(2):148-53.
  447. Vas A, Cousins D, Leech S, Lee V. Indications and outcomes of switching patients to raltegravir in an HIV clinic. *HIV Medicine*. 2011;12:85.
  448. Wirden M, Marcelin AG, Tubiana R, Valantin MA, Ghosn J, Duvivier C, et al. Virologic outcome after switching from a nucleoside reverse transcriptase inhibitor to tenofovir in patients with undetectable HIV-1 RNA plasma level [1]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2004;36(3):876-8.
  449. Woldemedhin B, Wabe NT. The reason for regimen change among HIV/AIDS patients initiated on first line highly active antiretroviral therapy in southern ethiopia. *North American Journal of Medical Sciences*. 2012;4(1):19-23.
  450. Zheng Y, Liu L, Zhang R, Shen Y, Qi T, Wang J, et al. Analysis of the causes of switching first-line antiretroviral agents in treatment-naïve HIV/AIDS patients in Shanghai. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;12(1):5-9.
  451. Zhou J, Paton NI, Ditangco R, Chen YMA, Kamarulzaman A, Kumarasamy N, et al. Experience with the use of a first-line regimen of stavudine, lamivudine and nevirapine in patients in the TREAT Asia HIV observational database. *HIV Medicine*. 2007;8(1):8-16.
  452. Bonfanti P, Martinelli C, Ricci E, Carradori S, Parruti G, Armignacco O, et al. An Italian approach to postmarketing monitoring: Preliminary results from the SCOLTA (Surveillance Cohort Long-term Toxicity Antiretrovirals) project on the safety of lopinavir/ritonavir. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;39(3):317-20.
  453. Calista D, Boschini A. Cutaneous side effects induced by indinavir. *European Journal of Dermatology*. 2000;10(4):292-6.
  454. Castelnuovo B, Kiragga A, Kanya MR, Manabe Y. Stavudine toxicity in women is the main reason for treatment change in a 3-year prospective cohort of adult patients started on first-line antiretroviral treatment in Uganda. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(1):59-63.
  455. Davies NECG, Karstaedt AS. Antiretroviral outcomes in South African Prisoners: A retrospective cohort analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(3).
  456. De Maat MMR, Huitema ADR, Mulder JW, Meenhorst PL, Van Gorp ECM, Mairuhu ATA, et al. Subtherapeutic antiretroviral plasma concentrations in routine clinical outpatient HIV care. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2003;25(3):367-73.
  457. Emine ALP, Bozkurt I, Doganay M. Epidemiological and clinical characteristics of HIV/AIDS patients followed-up in cappadocia region: 18 years experience. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2011;45(1):125-6.
  458. Franco A, Aprea L, Geraci A, Manzillo E, Pizzella T, Simioli F, et al. Italian index of HIV protease inhibitors naïve patients: Our experience. *Infezioni in Medicina*. 2001;9(3):170-5.

459. Garcia-Lazaro M, Roman AR, Espejo AC, Perez-Camacho I, Kindelan CN, Osorio JJC, et al. Variability in coronary risk assessment in HIV-infected patients. *Medicina Clinica*. 2007;129(14):521-4.
460. Han SH, Zhou J, Saghayam S, Vanar S, Phanuphak N, Chen YMA, et al. Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-pacific region: Results from the TREAT asia HIV observational database (TAHOD). *Endocrine Journal*. 2011;58(6):475-84.
461. Ho TT, Chan KC, Wong KH, Lee SS. Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors. *Lancet*. 1998;351(9117):1736-7.
462. Laurent C, Diakhate N, Fatou Ngom Gueye N, Awa Toure M, Salif Sow P, Awa Faye M, et al. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: An 18-month follow-up study. *AIDS*. 2002;16(10):1363-70.
463. Lechelt M, McCormick S, De Ruiter A. Usage of stavudine (D4T) - A retrospective analysis in a South London hospital. *International Journal of STD and AIDS*. 2007;18(3):215-7.
464. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Gynecomastia, lipodystrophy syndrome, and dyslipidemia occurring or worsening during antiretroviral regimens other than protease inhibitor-based ones. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2004;35(1):99-102.
465. Mauss S, Corzillius M, Wolf E, Schwenk A, Adam A, Jaeger H, et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Medicine*. 2002;3(1):49-55.
466. Roca B, Gomez CJ, Arnedo A. Adherence, side effects and efficacy of stavudine plus lamivudine plus nelfinavir in treatment-experienced HIV-infected patients. *Journal of Infection*. 2000;41(1):50-4.
467. Sinxadi PZ, van der Walt JS, McIlleron HM, Badri M, Smith PJ, Dave JA, et al. Lack of association between stavudine exposure and lipoatrophy, dysglycaemia, hyperlactataemia and hypertriglyceridaemia: A prospective cross sectional study. *AIDS Research and Therapy*. 2010;7.
468. Van Vonderen MGA, Gras L, Wit F, Brinkman K, Van Der Ende ME, Hoepelman AIM, et al. Baseline lipid levels rather than the presence of reported body shape changes determine the degree of improvement in lipid levels after switching to atazanavir. *HIV Clinical Trials*. 2009;10(3):168-80.
469. Pujades-Rodriguez M, Dantony E, Pinoges L, Ecochard R, Etard JF, Carrillo-Casas E, et al. Toxicity associated with stavudine dose reduction from 40 to 30 mg in first-line antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e28112.
470. Montes AH, Valle-Garay E, Suarez-Zarracina T, Melon S, Martinez E, Carton JA, et al. The MMP1 (-16071G/2G) single nucleotide polymorphism associates with the HAART-related lipodystrophic syndrome. *AIDS*. 2010;24(16):2499-506.
471. Aberg JA, Tebas P, Overton ET, Gupta SK, Sax PE, Landay A, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naive, HIV Type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2012;28(10):1184-95.
472. Agostini M, Lupo S, Palazzi J, Marconi L, Masante L. Systematized aerobic physical exercise and diet: Non-pharmacological treatment of lipodystrophy in

- HIV-positive patients on high-efficiency antiretroviral treatment. *Revista Medica de Rosario*. 2009;75(1):10-5.
473. Amin J, Moore A, Carr A, French MA, Law M, Emery S, et al. Combined analysis of two-year follow-up from two open-label randomized trials comparing efficacy of three nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbones for previously untreated HIV-1 infection: Ozcombo 1 and 2. *HIV Clinical Trials*. 2003;4(4):252-61.
474. Ananworanich J, Nuesch R, Cote HCF, Kerr SJ, Hill A, Jupimai T, et al. Changes in metabolic toxicity after switching from stavudine/didanosine to tenofovir/lamivudine - A Staccato trial substudy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;61(6):1340-3.
475. Anjos EMD, Pfrimer K, Machado AA, de Carvalho Cunha SF, Salomao RG, Monteiro JP. Nutritional and metabolic status of HIV-positive patients with lipodystrophy during one year of follow-up. *Clinics*. 2011;66(3):407-10.
476. Arranz Caso JA, Lopez JC, Santos I, Estrada V, Castilla V, Sanz J, et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. *HIV Medicine*. 2005;6(5):353-9.
477. Arribas Lopez JR. The "induction-maintenance" strategy. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2008;26 Suppl 16:8-11.
478. Banhegyi D, Katlama C, da Cunha CA, Schneider S, Rachlis A, Workman C, et al. Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN. *Current HIV Research*. 2012;10(2):171-81.
479. Bani-Sadr F, Lapidus N, Melchior JC, Ravaux I, Bensalem M, Rosa I, et al. Severe weight loss in HIV / HCV-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin: incidence and risk factors. *Journal of Viral Hepatitis*. 2008;15(4):255-60.
480. Barbaro G. Adiponectin and HIV associated lipodystrophy. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2003;9(11):LE26.
481. Benn P, Sauret-Jackson V, Cartledge J, Ruff C, Sabin CA, Moyle G, et al. Improvements in cheek volume in lipoatrophic individuals switching away from thymidine nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Medicine*. 2009;10(6):351-5.
482. Bickel M, Rickerts V, Stephan C, Jacobi V, Rottman C, Dauer B, et al. The protease inhibitor transfer study (PROTRA 1): Abacavir and efavirenz in combination as a substitute for a protease inhibitor in heavily pretreated HIV-1 infected patients with undetectable plasma viral load. *HIV Medicine*. 2005;6(3):179-84.
483. Bleeker-Rovers CP, Van Der Ven AJ, Zomer B, De Geus-Oei LF, Smits P, Corstens FHM, et al. F-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for visualization of lipodystrophy in HIV-infected patients. *AIDS*. 2004;18(18):2430-2.
484. Boyd MA, Carr A, Ruxrungtham K, Srasuebkul P, Bien D, Law M, et al. Changes in body composition and mitochondrial nucleic acid content in patients switched from failed nucleoside analogue therapy to ritonavir-boosted indinavir and efavirenz. *Journal of Infectious Diseases*. 2006;194(5):642-50.
485. Bunupuradah T, van der Lugt J, Kosalaraksa P, Engchanil C, Boonrak P, Puthanakit T, et al. Safety and efficacy of a double-boosted protease inhibitor combination,

- saquinavir and lopinavir/ritonavir, in pretreated children at 96 weeks. *Antiviral Therapy*. 2009;14(2):241-8.
486. Calmy A, Carey D, Mallon PWG, Wand H, Law M, Cooper DA, et al. Early changes in adipokine levels and baseline limb fat may predict HIV lipodystrophy over 2 years following initiation of antiretroviral therapy. *HIV Medicine*. 2008;9(2):101-10.
487. Cameron DW, Da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N, et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *Journal of Infectious Diseases*. 2008;198(2):234-40.
488. Carlevari M, Cassetti I, Madruga JVR, Etzel A, Suleiman J, Zhou Y, et al. The safety and efficacy of tenofovir df (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral-naïve patients through seven years. *Infection*. 2009;37:59.
489. Carpentier A, Patterson BW, Uffelman KD, Salit I, Lewis GF. Mechanism of highly active anti-retroviral therapy-induced hyperlipidemia in HIV-infected individuals. *Atherosclerosis*. 2005;178(1):165-72.
490. Cordery DV, Martin A, Amin J, Kelleher AD, Emery S, Cooper DA, et al. The influence of HLA supertype on thymidine analogue associated with low peripheral fat in HIV. *AIDS*. 2012;26(18):2337-44.
491. De Truchis P, Force G, Welker Y, Mechali D, Pulik M, Chemlal K, et al. Efficacy and safety of a quadruple combination Combivir + abacavir + efavirenz regimen in antiretroviral treatment-naïve HIV-1-infected adults: La Francilienne. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002;31(2):178-82.
492. Diehl LA, Fabris BA, Barbosa DS, De Faria EC, Wiechmann SL, Carrilho AJF. Metformin increases HDL3-cholesterol and decreases subcutaneous truncal fat in nondiabetic patients with HIV-associated lipodystrophy. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22(10):779-86.
493. Fedou C, Fabre J, Baillat V, Reynes J, Brun JF, Mercier J. Balance of substrate oxidation during exercise in HIV-1 infected patients suffering from lipodystrophy. Effect of calorimetry-targeted exercise training. *Science and Sports*. 2008;23(3-4):189-92.
494. Ferrer E, Rio LD, Martinez E, Curto J, Domingo P, Ribera E, et al. Impact of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on body fat redistribution in virologically suppressed HIV-infected adults. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2011;27(10):1061-5.
495. Gil P, de Gorgolas M, Estrada V, Arranz A, Fernandez-Guerrero M, et al. Long-term efficacy and safety of protease inhibitor switching to nevirapine in HIV-infected patients with undetectable virus load. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(7):1024-9.
496. Gosuen GC, Turcato G, Salomao R, Lewi DS, Diaz RS. Decrease in lipodystrophy in a pilot study using a short-term treatment interruption strategy for 48 weeks in Sao Paulo, Brazil. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2012;28(8):747-8.
497. Gottardi M, Lanzafame M, Lattuada E, Soldani F, Boccafoglio F, Concia E. [Efficacy and safety of TAM-sparing antiretroviral regimens in naïve HIV-positive patients]. *Infezioni in Medicina*. 2009;17(3):151-8.

498. Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, De Lorenzi I, Rottino A, De Santis G, et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: A prospective study. *Antiviral Therapy*. 2005;10(6):753-9.
499. He Q, Engelson ES, Ionescu G, Glesby MJ, Albu JB, Kotler DP. Insulin resistance, hepatic lipid and adipose tissue distribution in HIV-infected men. *Antiviral Therapy*. 2008;13(3):423-8.
500. Hellinger J, Cohen C, Morris A, Sheble-Hall S, Gordon D, Foy C, et al. Pilot study of saquinavir and lopinavir/ritonavir twice daily in protease inhibitor-naive HIV-positive patients. *HIV Clinical Trials*. 2005;6(2):107-17.
501. Koutkia P, Meininger G, Canavan B, Breu J, Grinspoon S. Metabolic regulation of growth hormone by free fatty acids, somatostatin, and ghrelin in HIV-lipodystrophy. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2004;286(2 49-2):E296-E303.
502. Laurent C, Bourgeois A, Mpoudi-Ngole E, Ciaffi L, Kouanfack C, Mougnotou R, et al. Tolerability and effectiveness of first-line regimens combining nevirapine and lamivudine plus zidovudine or stavudine in Cameroon. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2008;24(3):393-9.
503. Leon A, Martinez E, Sarasa M, Lopez Y, Mallolas J, De Iazzari E, et al. Impact of steady-state lopinavir plasma levels on plasma lipids and body composition after 24 weeks of lopinavir/ritonavir-containing therapy free of thymidine analogues. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(4):824-30.
504. Lewis RH, Popescu M. Lipodystrophy: results of a data evaluation of patients receiving nelfinavir-containing combination therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2000;23(4):355-6.
505. Bickel M, Zangos S, Lutz T, Eisen J, Knecht G, Goebel F, et al. Long-term effect on body composition and metabolic parameters after treatment with recombinant human growth hormone (r-hGH) in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2008;40(1):36-9.
506. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, Muratori DS, Di Sora F, Chiarotti F, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(6):1423-30.
507. Molina JM, Journot V, Furco A, Palmer P, De Castro N, Raffi F, et al. Five-year follow up of once-daily therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz (Montana ANRS 091 trial). *Antiviral Therapy*. 2007;12(3):417-22.
508. Moyle GJ, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48-week, randomized, open-label comparison of three Abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipoatrophy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;33(1):22-8.
509. Reliquet V, Allavena C, Francois-Brunet C, Perre P, Bellein V, Garre M, et al. Long-term assessment of nevirapine-containing highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naive HIV-infected patients: 3-year follow-up of the VIRGO study. *HIV Medicine*. 2006;7(7):431-6.
510. Sanne I, Orrell C, Fox MP, Conradie F, Ive P, Zeinecker J, et al. Nurse versus doctor management of HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy (CIPRA-SA): A randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2010;376(9734):33-40.

511. van Vonderen MG, van Agtmael MA, Hassink EA, Milinkovic A, Brinkman K, Geerlings SE, et al. Zidovudine/lamivudine for HIV-1 infection contributes to limb fat loss. *PLoS ONE*. 2009;4(5):e5647.
512. Wand H, Carey D, Calmy A, Law M, Cooper D, Emery S, et al. Prospective evidence that HIV lipoatrophy and visceral adiposity are partially independent processes. *Open Access Journal of Clinical Trials*. 2011;3:1-7.
513. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, Flepp M, Furrer HJ, Haensel A, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV cohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002;31(1):50-5.
514. Briongos-Figuero LS, Bachiller-Luque P, Palacios-Martin T, De Luis-Roman DA, Eiros-Bouza JM. Factors associated with antiretroviral treatment and their influence on health related quality of life in HIV infected patients. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2011;29(1):9-13.
515. Feleke Y, Fekade D, Mezegebu Y. Prevalence of highly active antiretroviral therapy associated metabolic abnormalities and lipodystrophy in HIV infected patients. *Ethiopian Medical Journal*. 2012;50(3):221-30.
516. Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, Gervasoni C, Lipo IS, et al. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy - The LipolCoNa study. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(22):2621-8.
517. Guaraldi G, Zona S, Orlando G, Carli F, Stentarelli C, Luzi K, et al. Morphological and metabolic components of lipodystrophy in various nevirapine-based highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens: A cross-sectional, observational study. *Clinical Drug Investigation*. 2011;31(11):759-67.
518. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(1):130-9.
519. Hadigan C, Meigs JB, Wilson PWF, D'Agostino RB, Davis B, Basgoz N, et al. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(7):909-16.
520. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Devaleenal B, Poongulali S, Yepthomi T, Solomon S, et al. Safety, tolerability, and efficacy of second-line generic protease inhibitor containing HAART after first-line failure among South Indian HIV-infected patients. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2011;10(2):71-5.
521. Marzocchetti A, Schwarz J, Di Giambenedetto S, Colafigli M, Bracciale L, Fabbiani M, et al. The effect of polymorphisms in candidate genes on the long-term risk of lipodystrophy and dyslipidemia in HIV-infected white patients starting antiretroviral therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2011;27(12):1299-309.
522. Saves M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(10):1396-405.
523. Sinxadi PZ, Dave JA, Samuels DC, Heckmann JM, Maartens G, Levitt NS, et al. Mitochondrial genomics and antiretroviral therapy-associated metabolic



- complications in HIV-infected black South Africans: A pilot study. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013;29(7):1031-9.
524. Tomazic J, Silic A, Karner P, Vidmar L, Maticic M, Poljak M, et al. Lipodystrophy and metabolic abnormalities in Slovenian HIV-infected patients. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2004;116(21-22):755-9.
  525. Treluyer JM, Morini JP, Dimet J, Gorin I, Dupin N, et al. High concentrations of nelfinavir as an independent risk factor for lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 2002;46(12):4009-12.
  526. Castro Sansores C, Rivero AS, Rendon JCS, Rodriguez ID, Biachi RG, Martinez PG. Lipodystrophy syndrome in HIV-infected patients with antiretroviral therapy. *Medicina Interna de Mexico*. 2008;24(1):8-15.
  527. Al Soub H, Al Khal AL, Al Alousi F, Fabella A. Hyperglycemia associated with protease inhibitors in HIV infected patients in Qatar. *Qatar Medical Journal*. 2001;10(1):29-32.
  528. Andany N, Raboud JM, Su D, Rachlis A, Gough K, Walmsley S, et al. Severity and impact of antiretroviral-associated lipodystrophy in HIV-positive women. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2011;22:67B.
  529. Asensi V. Hepatitis C virus and lipodystrophy. *Nutrition and Metabolic Disorders in HIV Infection*. 2004;3(2):386-9.
  530. Asha HS, Seshadri MS, Paul TV, Abraham OC, Rupali P, Thomas N. Human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy: An objective definition based on dual-energy x-ray absorptiometry-derived regional fat ratios in a south Asian population. *Endocrine Practice*. 2012;18(2):158-69.
  531. Bartlett JG. Toxicity of antiretroviral agents. *The Hopkins HIV report : a bimonthly newsletter for healthcare providers / Johns Hopkins University AIDS Service*. 1999;11(6):2, 12.
  532. Boffa N, D'Aiuto V, Galderisi S, Grisi L, Petti M, Troccoli F, et al. Lipodystrophia and metabolic modifications in HAART treated HIV subjects. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica*. 2002;16(2):99-101.
  533. Cabot de Vega E, Fontecha Gomez BJ, Sole Arnau R, Pedrol Clotet E. Peripheral lipodystrophy associated with protease inhibitor therapy. *Revista Clinica Espanola*. 1999;199(8):546-7.
  534. Chen XJ, Tang XP, Cai WP, Zhang JS, Chen JF, Liu QC, et al. [The therapeutic effects of highly active anti-retroviral therapy in 74 treatment-naive patients with AIDS in China]. *Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine]*. 2011;50(1):59-62.
  535. Estrada V, Serrano S, Gomez-Garre D, Avila M, Rodrigo M, Ortega A, et al. Increased arterial stiffness in patients with lipodystrophy. *Antiviral Therapy*. 2010;15:A47.
  536. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Matos MJ, Madureira AJ, Marques R, et al. Prevalence of obesity and its relationship to clinical lipodystrophy in HIV-infected adults on anti-retroviral therapy. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2012;35(11):964-70.
  537. Freitas P, Lau E, Santos AC, Matos MJ, Correia F, Pereira J, et al. Lipodystrophy does not seem to affect vitamin D plasma levels in HIV-infected patients treated with combined antiretroviral therapy. *Endocrine Reviews*. 2012;33(3).

538. Guaraldi G, Alexopoulos N, Stentarelli C, Zona S, Orlando G, Carli F, et al. Antiretroviral therapy and lipodystrophy as predictors of sub-clinical atherosclerosis. *Atherosclerosis Supplements*. 2009;10(2).
539. Guaraldi G, Luzi K, Zona S, Orlando G, Carli F, Becci M, et al. Determinants of erectile dysfunction changes in HIV infected men: A prospective study. *Infection*. 2010;38:77.
540. Jansen K, Brockmeyer NH, Baudewig M, Walli R, Haastert B, Freiwald M, et al. Concomitant diseases of HIV-positive persons (PLWHA) in Germany: A comparison between sexes on the basis of the KompNet cohort. *HIV Medicine*. 2009;10:197.
541. Leclercq P, Goujard C, Allaert F, L'Henaff M, Carret S, Ngo Van P, et al. Prevalence of lipodystrophy among patients on antiretroviral therapy for up to 10 years. A French observational study. *Antiviral Therapy*. 2010;15:A38.
542. Manciu C, LARGU A, VATA A, NICOLAU C, PRISACARU L, STOICA D, et al. [The quality of life of HIV/AIDS patients in Iasi Romania]. *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*. 2011;115(4):1214-8.
543. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Another emerging event occurring during HIV infection treated with any antiretroviral therapy: frequency and role of gynecomastia. *Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive*. 2004;12(1):51-9.
544. Ortu M, Gabrielli E, Gulizia R, Ferraioli G, Galli M, Filice C, et al. Ultrasound and lipoatrophy diagnosis: Experience in 405 HIV-positive outpatients on antiretroviral therapy. *HIV Medicine*. 2009;10:127.
545. Ortu M, Bonfanti P, Gabrielli E, Carezzi L, Gulizia R, Ferraioli G, et al. Ultrasound and lipoatrophy diagnosis: Experience on 295 HIV-positive outpatients in antiretroviral therapy. *Infection*. 2009;37:26.
546. Paul JS, Thadeus J. Skin manifestations in HIV positive individuals. *Australasian Medical Journal*. 2012;5(1):78-9.
547. Petit JM, Duong M, Duvillard L, Piroth L, Grappin M, Verges B, et al. HIV-1 protease inhibitors induce an increase of triglyceride level in HIV-infected men without modification of insulin sensitivity: A longitudinal study. *Hormone and Metabolic Research*. 2000;32(9):367-72.
548. Polo R, Galindo MJ, Gonzales-Munoz M, Verdejo J, Locutura J, Pedrol E, et al. Prevalence of metabolic alterations and associated cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. *Nutrition and Metabolic Disorders in HIV Infection*. 2006;5(3):994-1005.
549. Priscariu LJ, Dorobat CM, Manciu C, Nicolau IC. [Metabolic syndrome in HIV-infected patients with favorable response to antiretroviral therapy]. *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*. 2011;115(3):776-80.
550. Reus S, Arroyo E, Boix V, Portilla J. Lipodystrophy and hyperglycemia produced by protease inhibitors. *Anales de Medicina Interna*. 2000;17(3):123-6.
551. Rossi L, Brezzo C, Palmero S, Gulotta H, Troncoso A. Lipodystrophy syndrome associated to HIV infection. *Prensa Medica Argentina*. 2004;91(8):617-24.

552. Sangraula H, Sharma KK, Dwivedi S. Antiretroviral protease inhibitor therapy leads to hyperglycaemia, hyperlipidaemia and lipodystrophy. *National Medical Journal of India*. 2001;14(6):347-8.
553. Zhang L, Li M, Tao MM, Qiu ZF, Xie J, Han Y, et al. A study of HIV-related lipodystrophy syndrome in 55 HIV-infected Chinese adult patients. *Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine]*. 2009;48(2):118-21.
554. Zhou H, Zheng Y, He Y, Gong G, Chen Z, Liu M, et al. Therapeutic effect and safety evaluation on 6-year highly active antiretroviral therapy for Chinese HIV-1 infected patients. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*. 2009;34(8):731-7.
555. Bary M, Liotier JY, Kirstetter M, Kreplak G. About DXA bone densitometry among a Parisian cohort of male HIV-infected patients. *HIV Medicine*. 2009;10:137.
556. Boccara F, Catez E, M C, Ederhy S, Lang S, Duvivier C, et al. Aortic stiffness in HIV-infected patients under Antiretroviral therapy. *European Heart Journal*. 2009;30:720-1.
557. Chatzismalis P, Kouramba A, Kanellopoulou G, Gavalaki M, Katsarou O. Low levels of adrenal androgens in HIV positive hemophilia patients: Correlation with the presence and degree of lipodystrophy. *Haemophilia*. 2012;18:83.
558. Freitas P, Lau E, Santos AC, Madureira AJ, Pereira J, Sarmiento A, et al. Gender-different associations of androgens to body fat mass distribution in HIV-infected patients. *Antiviral Therapy*. 2012;17:A29-A30.
559. Freitas P, Lau E, Santos AC, Madureira AJ, Pereira J, Sarmiento A, et al. IGF-1, IGFBP3, IGF-1/IGFBP3, interleukins-4 and -6 in HIV-infected patients on antiretroviral therapy according to fat mass distribution. *Antiviral Therapy*. 2012;17:A28-A9.
560. Guaraldi G, Zona S, Roverato A, Orlando G, Carli F, Ligabue G, et al. Visceral fat but not general adiposity is a predictor of sub-clinical atherosclerosis in HIV-infected patients with lipodystrophy. *HIV Medicine*. 2009;10:132.
561. Hartley A, Peterzan M, O'Connell R. Comorbidities, cardiovascular risk factors and HIV: Disease burden in an urban cohort over 40 years old. *HIV Medicine*. 2012;13:52.
562. Manfredi R, Calza L. A significantly different dysmetabolic profile of the two available non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: nevirapine versus efavirenz. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15:S663.
563. Moyle G, Yang R, Wirtz V, Farajallah A, Mancini M, DeGrosky M, et al. Body composition changes in treatment-naive patients treated with boosted PIs plus TDF/FTC: Results from the CASTLE study through 96 weeks. *HIV Medicine*. 2009;10:31.
564. Oreagba I, Agede O, Adeyemo T, Ejekam C, Opanuga O, Akanmu S, et al. Adverse drug reactions to antiretrovirals at lagos university teaching hospital HIV clinic Lagos South West Nigeria. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20:S189-S90.
565. Pinnetti C, Mastroianni I, De Matteis G, Murri R, Cingolati A, De Luca A, et al. HIV+ pregnant women reported similar adherence level but better virological parameters and mental health measures compared to non pregnant women. *Infection*. 2010;38:45.

566. Sacre H, Chalmers R, Klassen K, Tudor-Williams G, Foster C, Walters S, et al. Clinic-based anthropometric measurements of lipodystrophy and associations with antiretroviral therapy in HIV-infected adolescents. *HIV Medicine*. 2012;13:36.
567. Srimongkon P, Supakul S, Lucksiri A, Permsuwan U. Cost analysis of adverse drug events from GPO-vir(registered trademark)S and GPO-vir(registered trademark)Z in people living with HIV/AIDS in Thailand. *Value in Health*. 2010;13(7):A548.
568. Thomas N, Asha HS, Paul T, Seshadri M. Body composition in HIV infected South Indian men. *Endocrine Abstracts*. 2009;19:P151.

**Apêndice D - Características sócio-demográficas e clínicas dos participantes incluídos nos estudos transversais**

Variáveis	Estudos transversais											
	Belosso (n=72)	Boufassa (n=685)	Cournil (n=243)	Estrada (n= 146)	Freitas (n= 345)	Gasparotto (n=614)	Han (n= 144)	Pujari (n= 180)	SaintMarc (n= 139)	Turcinov (n= 136)	Viskovic (n= 151)	Zinn (n= 479)
<b>Idade (anos)</b>	NI					NI						
Mediana (IQR)	37,5 (NI)	-	-	-	-	-	41 (33 –46)	-	-	43 (36 -50) <sup>b</sup>	-	34,7 (29,8–40,2) <sup>b</sup>
Média (DP)	-	38 (NI)	38,7 (8,8)	40,6 (8,0)	-	42,6(9,5)	-	-	-	-	43,7 (10,5)	-
Amplitude	23-83	-	-	-	-	-	-	18-59	-	-	-	-
<b>Sexo n (%)</b>												
Feminino	22 (30)	202 (29,5)	186 (76,5)	50 (34,2)	106 (30,7)	273 (44,5)	6 (4,2)	29 (16,1)	-	28 (20,6)	119 (79)	395 (82,5) <sup>b</sup>
Masculino	50 (70)	483 (70,5)	57 (23,5)	96 (65,8)	239 (69,3)	341 (55,5)	138 (95,8)	151 (83,9)	139 (100)	108 (79,4)	8 (21)	84 (17,5) <sup>b</sup>
<b>Fonte de infecção (n (%))</b>	NI	NI	NI			NI	NI	NI	NI			NI
Homossexual	-	-	-	50 (34,2) <sup>c</sup>	29 (8,4) <sup>d</sup>	-	-	-	-	56 (41) <sup>h</sup>	63 (42)	-
Heterossexual	-	-	-	29 (19,9) <sup>c</sup>	165(47,8) <sup>d</sup>	-	-	-	-	58 (43) <sup>h</sup>	76 (50)	-
Usuários de drogas injetáveis	-	-	-	-	80 (23,2) <sup>d</sup>	-	-	-	-	14 (10) <sup>h</sup>	8 (5)	-
Uso de produtos derivados do sangue	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4 (3)	-
Parenteral	-	-	-	65 (44,5) <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Duração da infecção pelo HIV (meses)</b>	NI		NI		NI	NI	NI		NI	NI		NI
Mediana (IQR)	50,5 (NI)	-	22,0 (15,0-0,0)	-	-	-	38,0 (22,1-70,5)	-	-	-	-	-
Média (DP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amplitude	6-156	-	-	-	-	-	-	-	-	0-65 <sup>b</sup>	-	-
<b>CD4 (células/mm<sup>3</sup>)</b>												
Mediana (IQR)	430,5 (NI)	370 (225-548)	122 (51-187) <sup>b</sup>	-	-	-	155 (61 – 259) <sup>f</sup>	-	-	57,5 (16-145)	-	144 (48 – 176) <sup>b</sup>
Média (DP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	503,1 (250,8)	-
CD4> 200 (n (%))	-	-	-	-	-	-	-	180 (100) <sup>b</sup>	-	-	10 (6,6)	369 (77) <sup>b</sup>

**Apêndice D - Características sócio-demográficas e clínicas dos participantes incluídos nos estudos transversais (continuação)**

Variáveis	Estudos transversais											
	Belosso (n=72)	Boufassa (n=685)	Cournil (n=243)	Estrada (n= 146)	Freitas (n= 345)	Gasparotto (n=614)	Han (n= 144)	Pujari (n= 180)	SaintMarc (n= 139)	Turcinov (n= 136)	Viskovic (n= 151)	Zinn (n= 479)
<b>Carga Viral (log cópias/mL)</b>			NI	NI	-	NI		NI	NI			NI
Mediana (IQR)	-	2,6 (1,7-3,5)	-	-	-	-	4,19 (3,52– 4,81) <sup>b,g</sup>	-	-	5,6 (5,1 – 5,9)	-	-
Média (DP)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CV < 50 (n (%))	32 (44,4)	-	-	-	213 (61,7)	-	-	-	-	-	139 (92)	-
<b>Categoria de aids (n (%))</b>	NI		NI			NI				NI		
<i>CDC</i>												
A	-	-	-	-	156(45,2) <sup>e</sup>	-	41 (28,5)	-	-	-	-	-
B	-	-	-	-	4 (1,2) <sup>e</sup>	-	46 (31,9)	-	-	-	-	-
C	-	-	-	-	129(37,3) <sup>e</sup>	-	57 (39,6)	-	-	-	-	-
<i>WHO</i>												
IV	-	-	-	-	-	-	-	69(38,3) <sup>b</sup>	-	-	-	-
I/II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	317(66,2) <sup>b</sup>
III/IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	162 (34) <sup>b</sup>
<i>Diagnóstico de aids</i>	-	163 (24) <sup>a</sup>	-	42(28,8) <sup>a</sup>	-	-	-	-	27 (19,4)	-	91 (60) <sup>a</sup>	-

CD4: contagem de linfócitos T CD4. CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*, definição de aids atualizada em 1993. DP: desvio padrão. IQR: intervalo interquartil. NI: não informado. WHO: *World Health Organisation clinical staging of HIV/AIDS*.

<sup>a</sup> Diagnóstico anterior de aids; <sup>b</sup> Momento da introdução da TARV; Informação disponível apenas para parte da amostra: 144/146 <sup>c</sup>; 274/345 <sup>d</sup>, 289/345 <sup>e</sup>, 119/144 <sup>g</sup>, 128/136<sup>h</sup>; <sup>f</sup> Valor de NADIR.

### Apêndice E - Características sócio-demográficas e clínicas dos participantes incluídos nos estudos prospectivos

Variáveis	Estudos prospectivos							
	Asensi (n= 243)	Blanco (n= 76)	Bogner (n= 115)	Capiluppi (n= 37)	Goujard (n= 84)	Luo (n= 52)	Maskew (n= 3910)	Rakotoambinina (n= 175)
<b>Idade (anos)</b>			NI		NI	NI		
Mediana (IQR)	-	-	-	-	-	-	37 (32-43) <sup>b</sup>	-
Média (DP)	-	39 (NI) <sup>b</sup>	37,6 (10,3) <sup>b</sup>	25 (NI)	-	-	-	40,1 (10)
Amplitude	16-76	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sexo (n (%))</b>								
Feminino	66 (27,1)	8 (10,5)	29 (25,2)	6 (15)	19 (22,6)	27 (52)	2265 (58)	49 (28)
Masculino	177 (72,9)	68 (89,5)	86 (74,8)	31 (85)	65 (77,4)	25 (48)	1645 (42)	126 (72)
<b>Fonte de infecção (n (%))</b>	NI	NI	NI	NI		NI	NI	NI
Homossexual/bissexual	-	-	-	-	47 (56) <sup>c</sup>	-	-	-
Heterossexual	-	-	-	-	35 (41,7) <sup>c</sup>	-	-	-
Heterossexual/homossexual	-	-	-	-	-	-	-	-
Heterossexual/transusão sanguínea	-	-	-	-	-	-	-	-
Heterossexual/ Usuários de drogas injetáveis	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Duração da infecção pelo HIV (meses)</b>	NI	NI		NI	NI	NI	NI	NI
Mediana (IQR)	-	-	-	-	-	-	-	-
Média (DP)	-	-	30,3 (46,8) <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
<b>CD4 (células/mm<sup>3</sup>)</b>		NI		NI	NI	NI	NI	NI
Mediana (IQR)	-	-	-	-	-	-	-	-
Média (DP)	-	-	249 (174) <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
CD4<200 (n (%))	-	-	-	-	-	-	-	-
Amplitude	1-1236 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-
<b>Carga Viral (cópias/mL)</b>		NI		NI	NI	NI	NI	NI
Mediana (IQR)	-	-	-	-	-	-	-	-
Média (±DP)	-	-	2,2 (2,3) <sup>b</sup>	-	-	-	-	-
Amplitude	1,9-8,1	-	-	-	-	-	-	-

**Apêndice E - Características sócio-demográficas e clínicas dos participantes incluídos nos estudos prospectivos (continuação)**

Variáveis	Estudos Prospectivos							
	Asensi (n= 243)	Blanco (n= 76)	Bogner (n= 115)	Capiluppi (n= 37)	Goujard (n= 84)	Luo (n= 52)	Maskew (n= 3910)	Rakotoambinina (n= 175)
<b>Categoria de aids (n (%))</b>		NI	NI	NI	NI	NI		NI
<i>WHO</i>								
III/IV	-	-	-	-	-	-	1312(33,5) <sup>b</sup>	-
<i>Diagnóstico de aids</i>	83 (34,2) <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-	-

CD4: contagem de linfócitos T CD4. DP: desvio padrão. IQR: intervalo interquartil. NI: não informado. WHO: *World Health Organisation clinical staging of HIV/AIDS*.

<sup>a</sup> Valor de NADIR; <sup>b</sup> Momento inicial do estudo; <sup>c</sup> Informação disponível para parte da amostra: 82/84.