

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA – EMESCAM

GABRIELA CAMPOS REZENDE  
GUILHERME RODRIGUES MOREIRA  
LUCAS GRAZZIOTTI CEOLIN

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM  
PACIENTES INFECTADOS PELO HIV**

VITÓRIA  
2021

GABRIELA CAMPOS REZENDE  
GUILHERME RODRIGUES MOREIRA  
LUCAS GRAZZIOTTI CEOLIN

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM  
PACIENTES INFECTADOS PELO HIV**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Lauro Ferreira Da Silva Pinto Neto.  
Co-orientadora: Lívia Zardo Trindade.

VITÓRIA  
2021

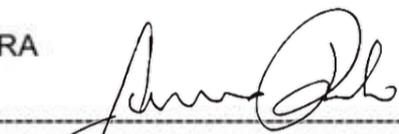
GABRIELA CAMPOS REZENDE  
GUILHERME RODRIGUES MOREIRA  
LUCAS GRAZZIOTTI CEOLIN

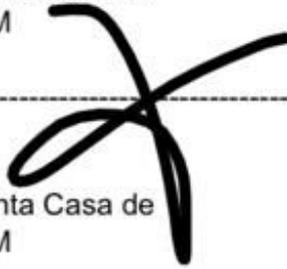
**PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA  
EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV**

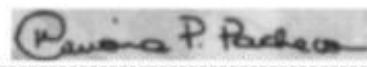
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 20 de maio de 2021

BANCA EXAMINADORA

  
-----  
--  
Prof. Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
ORIENTADOR

  
-----  
---  
Profa. Dra. Livia Zardo Trindade  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
CO-ORIENTADORA

  
-----  
----- Prof. Dra. Mariana Poltronieri Pacheco  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
AVALIADORA

Dedicamos nosso trabalho aos nossos queridos pais, por não medirem esforços para que chegássemos até aqui, pelo amor e suporte durante toda essa caminhada.

Sem vocês nada disso seria possível.

Agradecemos primeiramente à Deus por toda sabedoria, a EMESCAM pelo ensino e conhecimento ofertado durante todos esses anos, aos mestres por nos fazer crescer como pessoas e profissionais diariamente, principalmente aos nossos orientadores Dr. Lauro da Silva Pinto Neto e Dra. Lívia Zardo Trindade, nos faltam palavras para agradecer a paciência, dedicação e ao tempo disponibilizado para concluirmos nosso projeto. Aos nossos familiares, amigos e pacientes que estiveram juntos conosco sempre, nosso muito obrigado.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana.” (Carl Jung)

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de síndrome metabólica, DHGNA, NASH e graus variados de fibrose hepática em pacientes portadores de retrovirose pelo HIV em uso de TARV. **Método:** Realizou-se um estudo transversal, quantitativo, analítico, utilizando fontes de dados secundários (prontuários eletrônicos ou físicos) de pacientes em seguimento no ambulatório de Infectologia do HSCMV, no período de um ano entre 2020 e 2021. **Resultado:** Foram coletados dados de 637 pacientes. Desses, 40 possuíam critérios para exclusão da análise, resultando em um total de 597 pacientes aptos ao estudo. Foi verificado que 19,6% da população apresentava síndrome metabólica, 5,36% fecharam critérios para DHGNA e 1,84% para NASH. Nos pacientes com DHGNA, foi aplicado o escore não invasivo de fibrose hepática, denominado FIB4, o qual demonstrou, nessa população, 40,6% com F2 e 6,25% com F3-F4. **Conclusão:** Apenas com a análise de prontuários, foi constatado um número significativo de pacientes que possuíam critérios diagnósticos para doenças metabólicas relacionadas ao fígado, corroborando a importância desse espectro de patologias na população infectada pelo HIV e a necessidade da padronização da abordagem e do seguimento desses pacientes.

**Palavras-chave:** Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. HIV. Síndrome Metabólica.

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the prevalence of metabolic syndrome, NAFLD, NASH and varying degrees of liver fibrosis in patients with HIV retrovirus using ART. **Method:** A cross-sectional, analytical study was carried out, using secondary data sources (electronic or physical records) of patients being followed up at the HSCMV Infectious Diseases ambulatory, within one year, between 2020 and 2021. **Result:** Data from 637 patients was collected. Of these, 40 had exclusion criteria for the analysis, resulting in a total of 597 eligible patients for the study. It was found that 19.6% of the population had metabolic syndrome, 5.36% closed criteria for NAFLD and 1.84% for NASH. In patients with NAFLD, the non-invasive liver fibrosis score, called FIB4, was applied, which showed, in this population, 40.6% with F2 and 6.25% with F3-F4. **Conclusion:** Only with the analysis of medical records, a significant number of patients were found to have diagnostic criteria for metabolic diseases related to the liver, corroborating the importance of this spectrum of diseases in the HIV-infected population and the need to standardize the approach and follow-up of these patients.

**Keywords:** HIV. Metabolic Syndrome. Non-alcoholic Fatty Liver Disease.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Prevalência das doenças hepáticas em pessoas infectadas pelo HIV.....	2
Figura 2 – Prevalência das doenças investigadas na população total do estudo.....	16
Figura 3 – Fluxograma diagnóstico.....	23

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição dos dados clínicos.....	9
Tabela 2 – Associação da SM com os fatores de risco.....	11
Tabela 3 – Associação de DHGNA com os fatores de risco.....	13
Tabela 4 – Associação da NASH com fatores de risco.....	14
Tabela 5 – Descrição dos desfechos.....	15

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica.....	6
---	---

## LISTA DE SIGLAS

3TC – Lamivudina

AIDS - Síndrome da imunodeficiência adquirida

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

CA - Circunferência abdominal

CHC – Carcinoma hepatocelular

DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica

DTG – Dolutegravir

EFV – Efavirenz

EMESCAM – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HSCMV - Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

IMC - Índice de massa corporal

MAFLD - Doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica

MRE - Elastografia por ressonância magnética

NASH - Esteato hepatite não alcoólica

PVHIV - Pessoas vivendo com HIV

SM - Síndrome Metabólica

TARV - Terapia antirretroviral

TARV's - Terapias antirretrovirais

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDF – Tenofovir

USG - Ultrassonografia

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 OBJETIVOS.....	3
1.1.1 Objetivo Geral.....	3
1.1.2 Objetivos Específicos.....	3
1.2 JUSTIFICATIVA.....	4
<b>2 MÉTODO</b> .....	5
2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	5
2.2 POPULAÇÃO.....	5
2.3 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS ANALISADAS.....	5
2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	7
2.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	8
<b>3 RESULTADOS</b> .....	8
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	16
4.1 SÍNDROME METABÓLICA.....	16
4.2 DHGNA.....	18
4.3 NASH.....	19
4.4 AVALIAÇÃO DE FIBROSE.....	20
4.5 TARV.....	21
4.6 MAFLD.....	22
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	24
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	25

**ANEXO A.....28**

**ANEXO B.....30**

**ANEXO C.....33**

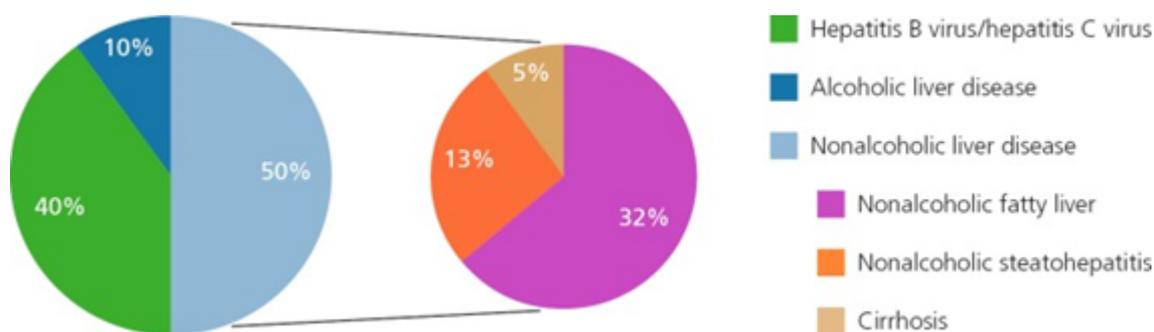
**ANEXO D.....36**

## 1 INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento de novas e mais eficientes terapias antirretrovirais (TARV's), os pacientes infectados pelo HIV estão aumentando sua expectativa de vida por conta do atraso na progressão para a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) e, como consequência, o curso mais grave da doença, que se baseava nas complicações decorrentes de infecções oportunistas, hoje ganha outro foco: As alterações metabólicas.<sup>1, 2</sup>

Atualmente, a principal causa de morte não relacionada à AIDS nessa população é representada pelas doenças hepáticas.<sup>1-3</sup> Embora as hepatites virais contribuam em grande parte para a mortalidade associada ao fígado em pacientes portadores de retrovirose, a prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) está aumentando e tende a desempenhar um papel importante na morbimortalidade deste grupo de pacientes.

A DHGNA não é apenas a etiologia mais comum da doença hepática crônica na população em geral, mas também em indivíduos com infecção pelo HIV (Figura 1). Ela engloba a esteatose hepática, forma menos avançada da doença e a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), que possui maior risco potencial de evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). A DHGNA é definida por esteatose (presença de gordura em mais de 5% dos hepatócitos), revelada por histologia ou espectroscopia de ressonância magnética, na ausência de causas secundárias, como hepatites virais (especialmente relacionadas aos vírus C e B), etilismo, doenças hereditárias (hemocromatose, doença de Wilson) ou uso de medicamentos esteatogênicos (corticoides, amiodarona, metotrexate). NASH é definida como a presença de esteatose e inflamação com lesão hepatocelular (balonização de hepatócitos), com ou sem fibrose.<sup>2, 4, 5</sup>



**Figura 1** – Prevalência das doenças hepáticas em pessoas infectadas pelo HIV.

Fonte: *Seth & Sherman (2019)*.

A prevalência de doença hepática alcoólica e subtipos de doença hepática não alcoólica varia de acordo com a modalidade utilizada para o diagnóstico, mas também é atribuível a definições variadas de abuso de álcool e estigma social ainda presente. Portanto, a verdadeira prevalência não é clara.

Como a esteatose hepática é uma doença assintomática na maior parte dos casos, seu diagnóstico é feito em grande parte de maneira acidental por meio de exames de imagem solicitados por outras indicações. A ultrassonografia, a tomografia e a ressonância magnética são métodos que podem ser utilizados para ajudar nesse diagnóstico. Entretanto, sabe-se que o padrão-ouro é o exame histológico, por meio de biópsia hepática, exame invasivo, de alto custo e não isento de riscos. Dessa forma, uma variedade de técnicas têm se mostrado promissoras no diagnóstico não invasivo e com sensibilidade e especificidade muito boas, como a elastografia transitória com parâmetro de atenuação controlada (Fibroscan) e a elastografia por ressonância magnética (MRE).<sup>2-4</sup> Na avaliação de fibrose avançada, a MRE tem sensibilidade de 89,6% e especificidade de 93,2%, enquanto o Fibroscan tem 79% de sensibilidade e 84,6% de especificidade para a avaliação no grau de fibrose, reafirmando a importância desses métodos diagnósticos.<sup>6</sup> Existem também vários sistemas de pontuação não invasivos para prever o risco de fibrose hepática, atualmente o fibrose-4 (FIB-4) e o *NAFLD Fibrosis Score* estão entre os testes mais validados e recomendados, devido ao seu baixo custo e boa acessibilidade na prática clínica de rotina.<sup>7</sup>

O diagnóstico de DHGNA, por outro lado, é de exclusão, dado através da presença de esteatose hepática em métodos de imagem ou histologia, associada à história clínica negativa para as principais doenças hepáticas (hepatites virais, hepatite autoimune e condições hereditárias) e ausência de ingestão de bebidas alcoólicas em níveis diários acima de 20g para mulheres e 30g para homens.<sup>2, 4, 21</sup> Muitos fatores de risco para o desenvolvimento de DHGNA na população em geral se fazem presentes nos pacientes HIV positivos, sendo a síndrome metabólica o principal deles. Tal síndrome é a manifestação desta patologia no fígado, e abrange em seus critérios circunferência abdominal  $\geq 94/\geq 80$  cm para homens/mulheres, respectivamente, pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg ou sob tratamento para a hipertensão, glicemia em jejum  $\geq 100$  mg/dl ou sob tratamento para a diabetes mellitus tipo 2, triglicérides  $> 150$  mg/dl e colesterol HDL  $< 40/50$  mg/dl para homens/mulheres, respectivamente.<sup>1, 5, 21</sup> Os pacientes infectados pelo vírus do HIV possuem maior risco de desenvolvimento de síndrome metabólica em relação à população geral, e os possíveis mecanismos utilizados para explicar tal efeito incluem a inflamação sistêmica persistente, com níveis elevados de citocinas inflamatórias, redução da depuração lipídica e maior produção de VLDL pelo fígado, além da toxicidade lipídica causada por alguns medicamentos incluídos na TARV.<sup>1</sup>

Dada a elevada prevalência de DHGNA e NASH na população referida, destaca-se a importância da triagem diagnóstica neste tipo de patologia. Como o padrão-ouro para tais diagnósticos se faz por meio do exame histológico, que, na maioria das vezes, é de difícil acesso, os critérios clínicos tornam-se fundamentais em prever quais pacientes possuem maior risco de desenvolver a doença hepática, e, dessa forma, guiar a investigação aprofundada e a terapêutica adequada nessa população, não somente com relação às hepatopatias, mas também à síndrome metabólica.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar a prevalência de síndrome metabólica nos pacientes infectados pelo HIV em uso de TARV.

### **1.1.2 Objetivos Específicos**

Verificar, dentre os pacientes com síndrome metabólica, quais possuem critérios para diagnóstico de DHGNA;

Estimar quais características clínicas e laboratoriais do grupo estudado representam maior risco para o desenvolvimento de DHGNA;

Averiguar a prevalência de NASH e quais são os fatores de risco mais associados a tal diagnóstico;

Avaliar a prevalência de doença hepática avançada através do escore FIB4 no grupo de pacientes com DHGNA.

## **1.2 JUSTIFICATIVA**

As pessoas vivendo com HIV (PVHIV) se beneficiaram de maneira progressiva com o desenvolvimento e aperfeiçoamento das TARV's, com melhora da expectativa de vida e redução de morbimortalidade, mas, como consequência, ocorreu o surgimento de outro amplo espectro de patologias que se tornaram de suma importância nessa população, as doenças hepáticas. O estudo e o conhecimento aprofundado dessas condições podem aprimorar ainda mais o manejo terapêutico do HIV, de forma a estabelecer os fatores de risco mais presentes, ou, até mesmo, a fisiopatologia pela qual a lesão hepática é causada, para assim, intervir de maneira eficaz. Tal ideia se aplica da mesma maneira à síndrome metabólica, que também aumentou de forma significativa em pacientes com retrovirose, associando-se estreitamente ao desenvolvimento de hepatopatias. Acredita-se que a prevalência de DHGNA nesses pacientes é maior do que a população geral, assim como a progressão para NASH e, por isso, é de suma importância conhecer o perfil clínico e os fatores de risco associados a essas condições.

## 2 MÉTODO

### 2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo, analítico, em que se utilizaram fontes de dados secundários e, quando necessário, entrevistas.

### 2.2 POPULAÇÃO

O presente estudo foi realizado com pacientes em seguimento no ambulatório de Infectologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV. Os critérios de inclusão utilizados para selecionar os pacientes foram: teste de Elisa e PCR quantitativo para HIV positivo e uso de TARV descrita no prontuário. Dessa forma, foram incluídos no estudo 637 pacientes.

Os critérios de exclusão foram: coinfeção com hepatite virais (B ou C) e/ou ingestão alcoólica > 20g/dia para mulheres e 30g/dia para homens. Foram excluídos, então, 40 pacientes, ficando 597 para serem avaliados no estudo.

### 2.3 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS ANALISADAS

Os dados foram obtidos a partir da coleta de informações em prontuários eletrônico e físico durante o período de 01 ano (07/01/2020 até 07/01/2021), sendo posteriormente organizados em uma planilha no *software* Excel, para análise estatística.

As variáveis estudadas foram idade, gênero, peso, IMC (índice de massa corporal), circunferência abdominal, altura, HDL, triglicerídeos, glicemia, transaminases, plaquetas, sorologias para hepatites B e C, tempo de diagnóstico do HIV, tempo de uso e tipo da TARV, etilismo (g/dia), carga viral, CD4, diagnóstico de hipertensão arterial, de diabetes mellitus e dislipidemia.

Os pacientes selecionados para o estudo foram divididos em 2 grupos, um com portadores e o outro com não portadores de síndrome metabólica, seguindo os critérios presentes no Quadro 1. Os portadores de síndrome metabólica apresentavam no mínimo três critérios dos cinco descritos abaixo.

**Quadro 1** – Critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica

BAIXO HDL: Homens <40mg/dL e mulheres <50mg/dL
TRIGLICERÍDEOS ELEVADOS: Valores > 150mg/dL
PA ELEVADA: $\geq$ 135/85 mmHg ou em uso de algum anti-hipertensivo
GLICOSE ELEVADA: $\geq$ 100mg/dL ou sob tratamento para diabetes tipo 2
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL*: Homens $\geq$ 94 cm e mulheres $\geq$ 80 cm

Fonte: Normas de Orientação Clínica da EASL, EASD e EASO sobre a abordagem da doença hepática não alcoólica.

Muitos prontuários não possuíam os dados referentes à circunferência abdominal (CA) dos pacientes, então foi definido que a obesidade (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>) seria o critério utilizado em substituição a CA, para definirmos Síndrome Metabólica (SM). A presença desse critério foi avaliada pelo cálculo do IMC ou pela descrição de obesidade no prontuário.

Entre os pacientes abordados, todos foram esclarecidos sobre a participação na pesquisa através de uma entrevista, aqueles cientes e que aceitaram participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Tal entrevista foi realizada no formato de uma consulta médica, com realização de anamnese e exame físico completos que ocorreram no mesmo dia do atendimento de rotina dos pacientes no serviço de Infectologia do HSCMV. Ao final do atendimento, exames laboratoriais

que englobam as variáveis descritas foram solicitados e posteriormente analisados pelos participantes do estudo, através dos prontuários do hospital referido.

Ao definir esse conjunto de pacientes portadores da SM, o próximo passo foi associar, dentro desse grupo, a presença de esteatose hepática confirmada por Ultrassonografia (USG) abdominal e/ou elevação das enzimas hepáticas (AST >40mg/dl e/ou ALT >50mg/dl). Esses critérios foram utilizados para que fosse estabelecido o diagnóstico de DHGNA.

A partir da definição do grupo com DHGNA, foi aplicado um *score* validado com intuito de estimar de forma não invasiva o risco de evolução para fibrose hepática nesses pacientes. O *score* FIB-4 combina idade e valores bioquímicos (plaquetas, AST e ALT), sendo calculado automaticamente pela fórmula: idade [anos] × AST [U / L] / (plaquetas [10<sup>9</sup> / L] × ALT [U / L])<sup>1/2</sup>.

Outro método não invasivo que poderia ser utilizado para estimar o risco de fibrose hepática, e principalmente diferenciar pacientes com DHGNA que possuem maior (F3-F4) ou menor risco (F0-F2) para fibrose avançada é o NAFLD *score*.<sup>20</sup> O NAFLD é calculado a partir de 6 variáveis:  $-1,675 + 0,037 \times \text{idade [anos]} + 0,094 \times \text{IMC [kg / m}^2] + 1,13 \times \text{IFG / diabetes ( sim = 1, não = 0)} + 0,99 \times \text{razão AST / ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas [10}^9 \text{ / L]} - 0,66 \times \text{albumina [g / dL]}$ .

Os pacientes que apresentaram SM associada à esteatose hepática pelo USG abdominal ou alterações das transaminases (AST e ALT) eram classificados em portadores de DHGNA. Nesse grupo de pacientes, aqueles que apresentavam algum grau de esteatose hepática associado a aminotransferases alteradas se enquadram no subgrupo de NASH.

## 2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada no programa IBM SPSS *Statistics version 24*. A descrição foi apresentada em frequência observada, porcentagem, valores mínimo

e máximo, medidas de tendência central e de variabilidade. O Qui-Quadrado de Pearson associou os desfechos e a classificação FIB4 entre si, porém, quando as premissas deste não foram satisfeitas, utilizou-se o Teste Exato de Fisher. As regressões logísticas simples e múltiplas com o método de seleção de variáveis *forward* associaram os desfechos com os fatores de risco. O nível alfa de significância utilizado foi de 5%.

## 2.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, a realização do trabalho contou com a autorização de participação da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE; Anexo A) envolvendo o sujeito da pesquisa, em linguagem acessível, que foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa, parecer substanciado concedido pelo CEP: 4.050.836 (Anexo C), incluindo tópicos do sujeito indispensáveis frente aos aspectos de objetividade, riscos e benefícios.

Nos procedimentos empregados foram assegurados a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro.

A carta de anuência (Anexo B) necessária foi assinada pelo diretor do HSCMV, que permitiu o acesso às informações. A carta de anuência e o TCLE obedecem às exigências do Conselho Nacional da Saúde, Resolução 466/2012, que estabelece as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

## 3 RESULTADO

Participaram desse estudo um total de 597 pacientes, sendo 55,11% do sexo masculino (n = 329) e 44,89% do sexo feminino (n = 268), com idades entre 18 e 81 anos. A média de idade foi de 47,9 anos com desvio-padrão de  $\pm 12,6$  anos e o número médio de células CD4 foi de 633,9 com desvio-padrão de 376,1. Com relação ao tempo de infecção pelo HIV, 58,46% tinham <15 anos e 39,36%,  $\geq 15$  anos de doença. Em relação ao IMC, 88,27% dos pacientes foram classificados como eutróficos, 3,02% como sobrepeso e 7,87% como obesos. Além disso, 57,96% apresentaram colesterol HDL <40mg/dl para homens e <50mg/dl para mulheres, 36,18% triglicérides maior ou igual a 150 mg/dl, 29,15% hipertensão e 12,4% diabetes mellitus. A carga viral foi indetectável em 89,11% e detectável em 9,88%. Os esquemas mais utilizados de TARV foram TDF+3TC+DTG (26,3%) e TDF+3TC+EFV (21,94%). Houve também o registro de 51,59% dos pacientes que fizeram uso prévio de EFV e 39,20% de ritonavir. As características clínicas da população estudada são descritas na Tabela 1.

**Tabela 1** – Descrição dos dados clínicos

		n	%
Gênero	Masculino	329	55,11
	Feminino	268	44,89
	Sem informação	2	0,34
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Abaixo do peso	3	0,5
	Eutrófico	527	88,27
	Obesidade	47	7,87
	Sobrepeso	18	3,02
	Sem informação	2	0,34
Tempo de doença (HIV)	Menos de 15 anos	349	58,46
	15 anos ou mais	235	39,36
	Sem informação	13	2,18
HAS	Não	418	70,02
	Sim	174	29,15
	Sem informação	5	0,84
DM	Não	518	86,77
	Sim	74	12,4
	Sem informação	5	0,84

Continuação

Dislipidemia	Não	393	65,83
	Sim	200	33,5
	Sem informação	4	0,67
Nº de plaquetas	< 150000	44	7,37
	≥ 150000	529	88,61
	Sem informação	24	4,02
Resistência insulínica	Não	496	83,08
	Sim	88	14,74
	Sem informação	13	2,18
Glicemia	< 100	535	89,61
	≥ 100	41	6,87
	Sem informação	21	3,52
HDL	< 45	346	57,96
	≥ 45	228	38,19
	Sem informação	23	3,85
Triglicerídeos	< 150	353	59,13
	≥ 150	216	36,18
	Sem informação	28	4,69
TGO/ AST	< 40	550	92,13
	≥ 40	31	5,19
	Sem informação	16	2,68
TGP/ ALT	< 50	533	89,28
	≥ 50	46	7,71
	Sem informação	18	3,02
GGT	< 50	78	13,07
	≥ 50	48	8,04
	Sem informação	471	78,89
Já fez uso de outra TARV?	Não	134	22,45
	Sim	441	73,87
	Sem informação	22	3,69

Continuação

	TDF + 3TC + DTG	157	26,3
TARV em uso	TDF + 3TC + EFV	131	21,94
	Outros	301	50,42
	Sem informação	8	1,34
Uso prévio de EFV?	Não	196	32,83
	Sim	308	51,59
	Sem informação	93	15,58
Uso prévio de ritonavir?	Não	208	34,84
	Sim	234	39,2
	Sem informação	155	25,96
Carga viral	Indetectável	532	89,11
	Detectável	59	9,88
	Sem informação	6	1,01

No grupo total avaliado de pacientes portadores de retrovirose em uso contínuo de TARV (597) foi verificado que 117 (19,6%) indivíduos fecharam critérios para SM. Nesse grupo de pacientes, 81,2% apresentaram colesterol HDL <40 mg/dl em homens e <50mg/dl em mulheres, 76,92%, triglicérides >150 mg/dl, 67,5%, hipertensão arterial, 42%, diabetes mellitus, 25,6%, obesidade (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) e 86,3% tinham carga viral indetectável.

Além dos critérios diagnósticos utilizados para SM, TGO/ AST, TGP/ ALT, tempo de infecção pelo HIV  $\geq$ 15 anos e uso prévio ou atual de EFV foram os fatores independentemente associados a tal desfecho (Tabela 2).

**Tabela 2** – Associação da SM com os fatores de risco

Variável dependente - Síndrome metabólica (sim)		Valor p*	OR	Intervalo de confiança de 95% para OR	
				Limite inferior	Limite superior
Gênero	Masculino	-	1	-	-
	Feminino	0,373	1,202	0,802	1,802

Continuação

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Abaixo do peso/ eutrófico	-	1	-	-
	Sobrepeso	<b>0,001</b>	8,250	2,305	29,523
	Obesidade	0,401	0,614	0,197	1,915
HAS	Não	-	1	-	-
	Sim	<b>&lt; 0,001</b>	14,252	8,774	23,152
DM	Não	-	1	-	-
	Sim	<b>&lt; 0,001</b>	14,268	8,224	24,754
Glicemia	< 100	-	1	-	-
	≥ 100	<b>&lt; 0,001</b>	14,239	6,873	29,498
HDL	< 45	<b>&lt; 0,001</b>	6,390	3,549	11,504
	≥ 45	-	1	-	-
Triglicerídeos	< 150	-	1	-	-
	≥ 150	<b>&lt; 0,001</b>	9,551	5,862	15,562
CD4		<b>0,004</b>	1,001	1,000	1,002
TGO/ AST	< 40	-	1	-	-
	≥ 40	<b>0,033</b>	2,304	1,071	4,954
TGP/ ALT	< 50	-	1	-	-
	≥ 50	<b>0,001</b>	2,853	1,518	5,365
Tempo de doença (HIV)	Menos de 15 anos	-	1	-	-
	15 anos ou mais	<b>0,031</b>	1,569	1,042	2,361
Carga viral	Indetectável	-	1	-	-
	Detectável	0,425	1,296	0,685	2,451
EFV	Não	-	1	-	-
	Sim	<b>0,016</b>	1,720	1,104	2,679
Ritonavir	Não	-	1	-	-
	Sim	0,451	1,193	0,754	1,887

\*. Regressão ordinal simples; OR - *Odds Ratio*; (1) Categoria de referência; significativo se  $p < 0,050$

Dentre os pacientes identificados com SM, 32 (27,35%) possuíam DHGNA, representando um total de 5,36% da população elegível ao estudo. Os fatores que apresentaram associação significativa com o DHGNA foram HAS, DM, glicemia, HDL, triglicerídeos, TGO/ AST e TGP/ ALT (Tabela 3).

**Tabela 3 – Associação de DHGNA com os fatores de risco**

Variável dependente - DHGNA (sim)		Valor p*	OR	Intervalo de confiança de 95% para OR	
				Limite inferior	Limite superior
Gênero	Masculino	-	1	-	-
	Feminino	0,347	1,409	0,69	2,877
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Abaixo do peso/ eutrófico	-	1	-	-
	Sobrepeso	0,998	7,68x10 <sup>7</sup>	0	
	Obesidade	0,998	3,31x10 <sup>8</sup>	0	
HAS	Não	-	1	-	-
	Sim	<b>&lt; 0,001</b>	6,922	3,132	15,296
DM	Não	-	1	-	-
	Sim	<b>&lt; 0,001</b>	11,571	5,460	24,522
Glicemia	< 100	-	1	-	-
	≥ 100	<b>&lt; 0,001</b>	11,238	4,980	25,357
HDL	< 45	<b>0,007</b>	3,775	1,432	9,953
	≥ 45	-	1	-	-
Triglicerídeos	< 150	-	1	-	-
	≥ 150	<b>&lt; 0,001</b>	5,391	2,376	12,232
Carga viral	Não identificado	-	1	-	-
	Identificado	0,6	0,723	0,214	2,435
CD4		<b>0,006</b>	1,001	1,000	1,002
TGO/ AST	< 40	-	1	-	-
	≥ 40	<b>&lt; 0,001</b>	11,429	4,810	27,154
TGP/ ALT	< 50	-	1	-	-
	≥ 50	<b>&lt; 0,001</b>	17,233	7,863	37,769
Tempo de doença (HIV)	Menos de 15 anos	-	1	-	-
	15 anos ou mais	0,683	1,161	0,566	2,383
Carga viral	Não identificado	-	1	-	-
	Identificado	0,906	0,929	0,274	3,148
EFV	Não	-	1	-	-
	Sim	0,069	2,017	0,948	4,291
Ritonavir	Não	-	1	-	-
	Sim	0,241	1,583	0,735	3,409

\*. Regressão logística simples; OR - *Odds Ratio*; (1) Categoria de referência; significativo se  $p < 0,050$

Nesse grupo de indivíduos portadores de DHGNA, 11 (34,37%) pacientes apresentaram NASH, representando um total de 1.84 % da população elegível ao estudo. Os fatores que apresentaram associação significativa com NASH foram HAS, DM, glicemia, TGO/ AST, TGP/ ALT, além de uso prévio ou atual de EFV (Tabela 4).

**Tabela 4** – Associação da NASH com fatores de risco

Variável dependente - NASH (sim)		Valor p*	OR	Intervalo de confiança de 95% para OR	
				Limite inferior	Limite superior
Gênero	Masculino	-	1	-	-
	Feminino	0,525	1,475	0,445	4,887
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Abaixo do peso/ eutrófico	-	1	-	-
	Sobrepeso	0,999	1,85x10 <sup>7</sup>	0	
	Obesidade	0,998	1,92x10 <sup>8</sup>	0	
HAS	Não	-	1	-	-
	Sim	<b>0,005</b>	6,667	1,747	25,436
DM	Não	-	1	-	-
	Sim	<b>0,026</b>	4,171	1,191	14,612
Glicemia	< 100	-	1	-	-
	≥ 100	<b>0,012</b>	5,955	1,480	23,956
HDL	< 45	0,069	6,756	0,859	53,140
	≥ 45	-	1	-	-
Triglicerídeos	< 150	-	1	-	-
	≥ 150	0,09	2,922	0,845	10,102
Carga viral	Não identificado	-	1	-	-
	Identificado	0,997	0	0	
CD4		<b>0,004</b>	1,002	1,001	1,003

Continuação

TGO/ AST	< 40	-	1	-	-
	≥ 40	<b>&lt; 0,001</b>	17,436	4,994	60,878
TGP/ ALT	< 50	-	1	-	-
	≥ 50	<b>&lt; 0,001</b>	37,193	9,478	145,946
Tempo de doença (HIV)	Menos de 15 anos	-	1	-	-
	15 anos ou mais	0,726	1,239	0,374	4,108
Carga viral	Não identificado	-	1	-	-
	Identificado	0,997	0	0	
EFV	Não	-	1	-	-
	Sim	<b>0,019</b>	6,511	1,368	30,986
Ritonavir	Não	-	1	-	-
	Sim	0,995	7,21x10 <sup>7</sup>	0	

\*. Regressão logística simples; OR - *Odds Ratio*; (1) Categoria de referência; significativo se  $p < 0,050$

No grupo de pacientes com diagnóstico de DHGNA, através do escore FIB-4, constatou-se 13 pacientes (40,6%) com alto risco de fibrose hepática (F2), o que representa 2,18% da população total e 2 pacientes (6,25%) com alto risco de fibrose hepática avançada (F3-F4), representando 0,34% da população total. A apresentação dos desfechos (diagnóstico de SM, DHGNA, NASH e classificação de FIB4) está descrita na Tabela 5 e ilustrada na Figura 2.

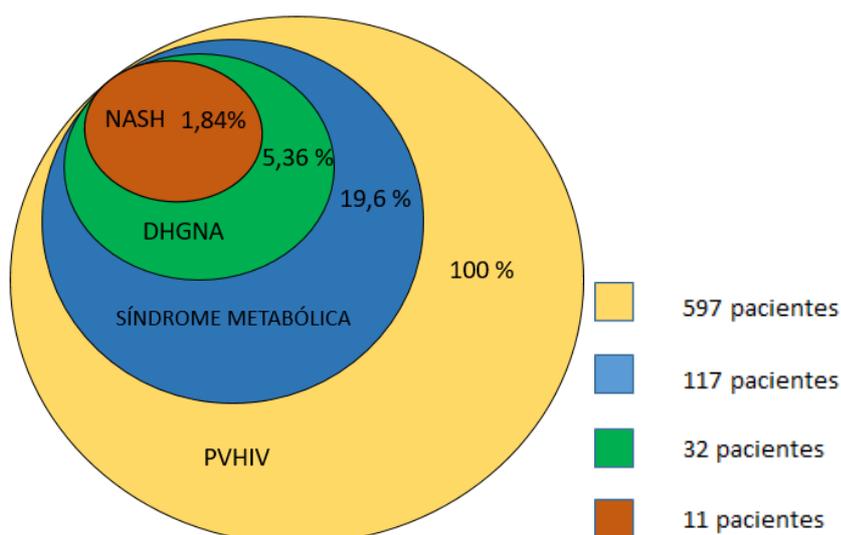
**Tabela 5 – Descrição dos desfechos**

		n	%
Síndrome metabólica	Não	479	80,23
	Sim	117	19,6
	Sem informação	1	0,17
DHGNA	Não	564	94,47
	Sim	32	5,36
	Sem informação	1	0,17

Continuação

	Não	585	97,99
NASH	Sim	11	1,84
	Sem informação	1	0,17
	<hr/>		
Classificação FIB4	F0-F1	17	2,85
	F2	13	2,18
	F3-F4	2	0,34
	Não classificável	565	94,64
	<hr/>		

**Figura 2** – Prevalência das doenças investigadas na população total do estudo



Fonte: autoria própria.

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 SÍNDROME METABÓLICA

A infecção pelo vírus HIV causa inegáveis impactos sociais, culturais, financeiros e de relacionamento entre as comunidades. Conhecer a fisiopatologia da doença, sua progressão e seu tratamento sempre foi uma busca imprescindível na prática científica, desde seu surgimento, na década de 1980, até os dias atuais. Os progressivos avanços nas medicações para tratamento dessa retrovirose causaram

maior expectativa de vida, entre diversos outros benefícios para tal população. Entretanto, o surgimento e o desenvolvimento de doenças metabólicas, aliado ao aumento da expectativa de vida, causaram uma mudança no perfil de patologias que acometem pacientes infectados pelo HIV.<sup>1, 2</sup>

Baseado na revisão da literatura atual, estima-se que a SM acometa cerca de 20-25% da população mundial, e seus aspectos clínicos, que incluem obesidade, dislipidemia, resistência insulínica e hipertensão arterial, aumentam o risco de diversas outras condições, com enfoque nas doenças cardiovasculares, grandes responsáveis pela mortalidade nos dias atuais.<sup>4, 8, 14</sup> Na PVHIV, estima-se um percentual ainda maior de pessoas acometidas por essa síndrome (36%), com variações consideráveis entre os estudos pelo mundo, já que o perfil fenotípico das populações é bastante diversificado.<sup>9</sup> No Brasil, ainda existem poucos trabalhos publicados acerca do tema, entretanto, para exemplificar como as prevalências podem ser diferentes de acordo com o perfil populacional, um estudo transversal brasileiro, realizado em um centro de tratamento especializado de um município do litoral de Santa Catarina, envolvendo 249 indivíduos portadores de HIV, identificou uma parcela de 20,9% de pacientes com diagnóstico de síndrome metabólica.<sup>19</sup> Já um outro estudo de prevalência realizado em um ambulatório de Infectologia da Universidade Estadual de Londrina, com 180 indivíduos infectados pelo HIV, diagnosticou a SM em 36% de sua amostra.<sup>9</sup> Muito se discute sobre as possíveis causas que elevam esse percentual, tanto pelo próprio uso da TARV, quanto por aspectos da própria doença, como inflamação sistêmica persistente, redução da depuração lipídica, redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia, uma condição extremamente importante nessa população, presente em até 55% dos pacientes no Brasil), entre outros.<sup>9</sup>

No presente estudo, observou-se que 117 (19,60%) pacientes portadores de HIV em uso de TARV possuíam critérios para SM. A diferença entre estudos passados e o atual em relação a tal dado estatístico deve-se fundamentalmente à falta de informações complementares presentes nos prontuários analisados. O principal viés de informação para o subdiagnóstico é decorrente da falta de dados antropométricos dos pacientes nos prontuários (altura, peso e circunferência abdominal). O objetivo inicial da pesquisa era triar os pacientes com maior risco, tanto para SM quanto para

doenças hepáticas e, a partir disso, realizar entrevistas e exames físicos na intenção de complementar os dados necessários. Entretanto, a pandemia do SARS-CoV-2 iniciada em 2020 no Brasil causou uma redução importante das consultas presenciais no HSCMV, impossibilitando a coleta deles. Portanto, considerando as doenças metabólicas como a principal causa de mortalidade na população estudada atualmente, durante o acompanhamento ambulatorial desses pacientes, a coleta de dados antropométricos não deve ser negligenciada, pois, além de ser de rápida realização, fornece informações importantes na investigação clínica ampliada.

É importante frisar que ocorreu associação causal entre o tempo de doença/duração de HIV e o desfecho de SM, portanto, um paciente com 15 anos ou mais de tempo de doença possui 1,6 vezes mais chances de apresentar SM em comparação a um paciente com tempo de doença de menos de 15 anos, reforçando a influência da infecção pelo HIV no desenvolvimento dessa condição.

#### 4.2 DHGNA

A DHGNA se define por esteatose em >5% dos hepatócitos, na ausência de causas secundárias a lesão hepatocelular, como abuso de álcool (mais de 20g/dia para mulheres e 30g/dia para homens ou outras doenças hepáticas que possam justificar essa infiltração gordurosa.<sup>2, 4, 18</sup> Entre os portadores de hepatopatias crônicas, tal etiologia é a mais presente, afetando cerca de 25% da população mundial.<sup>3, 8</sup> Estudos norte-americanos que utilizaram biópsia hepática demonstraram a prevalência de DHGNA em PVHIV de 31-47,7%.<sup>4</sup> No atual estudo, constatou-se o percentual de 5,36% de pacientes com o diagnóstico de DHGNA na população total (597) e de 27,35% de DHGNA entre os pacientes que possuíam critérios diagnósticos para SM. Este dado, inferior ao esperado, deve-se, sobretudo, ao subdiagnóstico de SM, pelos motivos já referidos anteriormente. Deve-se também aos métodos pelos quais esse diagnóstico foi realizado, baseado apenas em critérios clínicos e dados de prontuários, que, em sua totalidade, muitas vezes não possuíam exames de imagem comprovando alteração no parênquima hepático, ou exames laboratoriais necessários.

### 4.3 NASH

Em relação a NASH, a prevalência estimada na população geral gira em torno de 3%.<sup>4</sup> Em pacientes soropositivos, a progressão da doença hepática se faz de maneira mais agressiva, e, portanto, o desenvolvimento dos estágios mais avançados ocorre com maior frequência.<sup>2</sup> Para representar tal dado, um estudo realizado na Universidade da Califórnia, em San Diego, comparou 33 pacientes com DHGNA e HIV e 33 pacientes com DHGNA na ausência de HIV, através de dados de biópsias hepáticas. A análise revelou que a infecção pelo HIV esteve associada a maior presença de inflamação lobular e formação de corpos acidófilos, levando ao diagnóstico de NASH em uma proporção maior de indivíduos (63.6% vs. 36.4%).<sup>11</sup> Outro estudo realizado no Serviço de Doenças Virais Crônicas do Centro de Saúde da Universidade McGill (MUHC), pesquisou a presença de NASH em 202 pacientes mono infectados com HIV, e foi feito o diagnóstico de forma não invasiva em 23 casos (11,4%).<sup>3</sup> Entre eles, 17 foram submetidos a biópsia hepática, na qual a histologia confirmou NASH em todos os casos. Tal estudo reforça a importância de métodos não invasivos no seguimento das hepatopatias.

Na avaliação realizada nos pacientes ambulatoriais do HSCMV, estimou-se a prevalência de 34,37% (11 pacientes) de NASH entre os pacientes com diagnóstico de DHGNA, e de 1,84% da população total. O motivo dessa disparidade entre os dados prévios de revisão de literatura e o atual estudo se sustenta no número reduzido de exames de imagem evidenciados nos prontuários dos pacientes investigados, o que, por consequência, causa um subdiagnóstico da condição, já que ela foi definida por esteatose hepática em qualquer grau associada a AST e/ou ALT alteradas em pacientes com SM. Apesar do viés já explicitado, percebe-se que apenas com a análise dos prontuários e solicitação de exames laboratoriais, sem a realização de exames invasivos ou de novos métodos não invasivos para avaliação de fibrose, como o FibroScan, revelou-se um número importante de pacientes que mereceriam uma investigação mais aprofundada.

Ainda que não existam muitos estudos qualificados que acompanhem a evolução da doença hepática nos pacientes infectados pelo HIV e os comparem com os não infectados, seguindo a tendência das pesquisas sobre o assunto, é provável que, embora os fatores metabólicos preponderem na fisiopatologia da DHGNA, a infecção pelo HIV e possivelmente, a exposição a terapia antirretroviral, potencializem os efeitos no fígado, de forma que ela se manifeste em pacientes com graus mais leves de SM, fato que se exemplifica em alguns estudos ao demonstrar a DHGNA em pacientes infectados pelo HIV, mesmo com IMC perto da normalidade.<sup>5, 15</sup> Todavia, para confirmar tais hipóteses, são necessários estudos longitudinais com dados clínicos e histológicos de boa qualidade e validação.

#### 4.4 AVALIAÇÃO DE FIBROSE

A presença de fibrose é o mais forte preditor de morbidade relacionada ao fígado em pacientes não HIV com DHGNA.<sup>5</sup> Apesar das limitações de nosso estudo, como por exemplo, a estimativa de prevalência de NASH e fibrose hepática a partir de métodos não invasivos substitutos, é improvável que estudos de grande porte realizem biópsia hepática em todos os pacientes infectados pelo HIV, pois isso seria eticamente discutível, devido ao alto custo, invasividade da técnica e falta de uma indicação clínica clara.<sup>3</sup> Por outro lado, o escore FIB-4 é um método simples, barato e acurado para prever o estadiamento da fibrose hepática, e ganha importância no seguimento de pacientes suscetíveis a hepatopatias, num contexto em que a biópsia hepática (padrão-ouro no diagnóstico e estadiamento) é de difícil acesso. Pontuações menores que 1,45 tem um valor preditivo negativo de 90% para excluir fibrose avançada. Em contrapartida, valores superiores a 3,25 tem especificidade de 97% para definir fibrose avançada.<sup>12</sup> De acordo com estudos, essas pontuações demonstraram ser eficazes na identificação de fibrose avançada (F3-F4) e na exclusão de fibrose significativa em pacientes com DHGNA.<sup>15</sup>

Aplicando o escore nos pacientes selecionados (grupo de DHGNA), 2 pacientes (6,25%) apresentavam valor de FIB-4 maior que 3,25, representando alto risco de fibrose hepática avançada (F3-F4). Por outro lado, 13 indivíduos (40,6%)

apresentaram FIB-4 compatível com F2, o que representa alto risco de fibrose hepática, situação na qual a investigação deve ser realizada de maneira mais invasiva. Com isso, 17 pacientes (53,12%) pontuaram menos que 1,45 no referido escore, excluindo fibrose hepática pelo método. A avaliação de associação causal entre os fatores de risco e o desfecho descrito acima não foi efetiva, devido ao número reduzido de pacientes que eram classificáveis para a aplicação do escore FIB-4, dificultando a análise estatística. Comparando com outros estudos realizados, uma revisão sistemática realizada em setembro de 2016, incluiu dados sobre a avaliação não invasiva de fibrose hepática em pacientes com DHGNA e HIV, e revelou que 1 dos 23 pacientes (4,3%) apresentou escore FIB-4 maior que 3,25 e 6 dos 23 (27,3%) apresentaram fibrose significativa definida pelo aumento da rigidez hepática na elastografia transitória ( $\geq 7,0$  kPa).<sup>5</sup>

É importante ressaltar que a aplicação do FIB-4 foi realizada entre os pacientes diagnosticados com DHGNA, e, levando em consideração o subdiagnóstico dessa condição, houve influência direta para que os resultados de graus de fibrose não se revelassem da maneira esperada na população estudada, discordando em parte com os dados de revisão de literatura prévios. Entretanto, considerando a elevada eficácia desse escore na exclusão ou confirmação de fibrose avançada, o estudo vigente se demonstrou importante na triagem daqueles pacientes que teriam alta probabilidade de apresentar doença avançada ou, até mesmo, em excluir pacientes que poderiam apresentá-la. Apesar da dificuldade em estabelecer os diagnósticos na população estudada, devemos destacar que, entre aqueles com DHGNA, um número expressivo de pacientes apresentou valor de FIB-4 maior que 1,45 (46,87%), o que representa algum grau de fibrose hepática pelo método (F2, F3, F4). Isso reforça a ideia de que as doenças hepáticas na população HIV em uso de TARV são bastante prevalentes e, quando diagnosticadas, podem estar em estágios mais avançados.

#### 4.5 TARV

A própria infecção pelo HIV é considerada importante fator para a desregulação do metabolismo lipídico e glicídico, influenciando diretamente em desfechos clínicos

como aterosclerose, dislipidemia e resistência insulínica. Entretanto, vários estudos destacam o papel dos TARV's em potencializar essa evolução clínica. Alguns inibidores de protease como o ritonavir e alguns inibidores de transcriptase reversa como o efavirenz, demonstraram causar níveis mais elevados de resistência insulínica e dislipidemia, por meio de toxicidade mitocondrial e influência direta no acúmulo de lipídios em hepatócitos, acarretando risco aumentado de progressão para esteatose hepática.<sup>22, 23</sup>

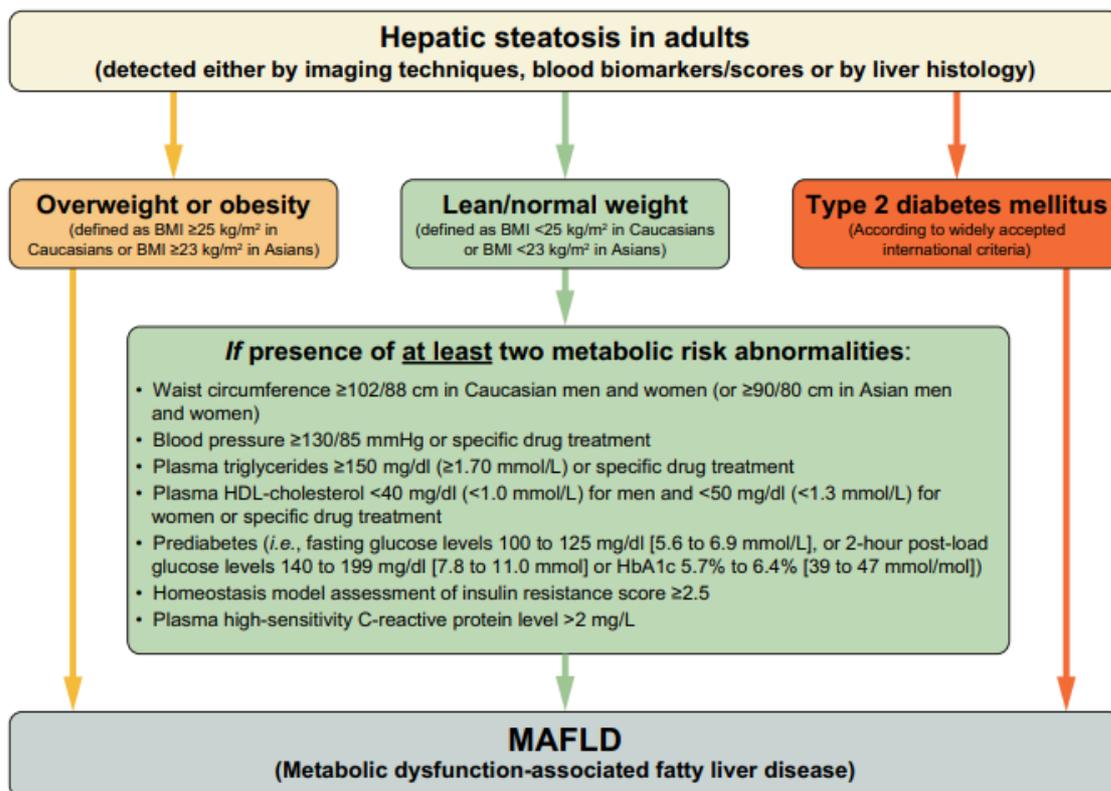
Em referência ao nosso estudo, não houve associação independente entre o uso de ritonavir e os desfechos de síndrome metabólica, DHGNA, NASH ou fibrose por meio do FIB-4. Em contrapartida, o uso prévio ou atual de EFV (que foi identificada em 51,6% dos pacientes) esteve associado ao desenvolvimento de síndrome metabólica e NASH na amostra estudada. Aqueles que fazem ou já fizeram uso dessa TARV apresentaram 1,7 vezes mais chance de desenvolver síndrome metabólica e 6,5 vezes maior chance de desenvolver NASH. Sendo assim, medicamentos com potenciais efeitos negativos já descritos, devem ser evitados em pacientes com infecção pelo HIV e com risco aumentado para doenças hepáticas.

#### 4.6 MAFLD

Uma nova nomenclatura tem sido proposta para substituir a atual (DHGNA), com intenção de definir critérios de inclusão para a diagnóstico, evitando assim, que uma patologia tão prevalente na sociedade se baseie em critérios de exclusão, como é realizado atualmente. O termo proposto por um painel internacional de especialistas é denominado MAFLD (doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica), seus critérios são baseados na evidência de esteatose hepática, através da biópsia hepática, imagem ou biomarcadores sanguíneos, associado a um dos seguintes parâmetros: Sobrepeso ou obesidade; presença de diabetes tipo 2 ou evidência de desregulação metabólica, (conforme Figura 3). A facilidade, clareza e aplicabilidade desses critérios na prática clínica é uma de suas principais qualidades.<sup>16, 17</sup> Já as críticas com relação à terminologia prévia, devem-se a diversos fatores, como a necessidade da exclusão do consumo de álcool para o diagnóstico,

algo bastante controverso, tendo em vista que a doença ocorre por mecanismos fisiopatológicos heterogêneos, nos quais o álcool poderia influenciar paralelamente no seu desenvolvimento. Além disso, existe uma falha no antigo termo, que concerne na separação entre esteatose simples e esteato-hepatite, o que não representa por completo e de forma contínua o curso do acometimento hepático.<sup>16</sup> Outro fator importante é a falta de critérios estabelecidos para a comprovação do diagnóstico e a ausência de uma abordagem padronizada, o que resulta na subestimação da gravidade da doença tanto pelos pacientes que a possuem, quanto pelos próprios médicos.<sup>17</sup>

Tendo conhecimento disso, torna-se fundamental a estruturação de “critérios positivos” acerca do diagnóstico da DHGNA. A proposta é, além de padronizar tais critérios, torná-los mais amplos e homogêneos, aumentar a legitimidade do manejo clínico e incentivar o campo científico na realização de mais ensaios clínicos no âmbito das doenças hepáticas associadas às alterações metabólicas.<sup>16, 17</sup>



**Figura 3** – Fluxograma diagnóstico.

Fonte: adaptado de Eslam M, et al., 2020.

## **5 CONCLUSÃO**

Mesmo com divergências de prevalência apresentadas em diferentes estudos, DHGNA e NASH são hepatopatias muito prevalentes na população com HIV, que se relacionam diretamente com a síndrome metabólica, e de forma conjunta, vêm aumentando o risco de mortalidade relacionada ao fígado. Ainda não está clara a forma exata pela qual tal grupo de indivíduos é mais suscetível do que a população geral no desenvolvimento dessas doenças, entretanto, é notável a tendência em deixar de responsabilizar somente as TARV's e guiar essa percepção à maior expectativa de vida desses pacientes e aos mecanismos inflamatórios persistentes ocasionados pela infecção. Essa ideia se reforça pela melhoria contínua na qualidade desses medicamentos, que embora não sejam inofensivos, vêm mostrando redução importante de seus efeitos colaterais, principalmente no ponto de vista metabólico. Tal linha de pensamento se conclui com a ideia de que as características das PVHIV estão cada vez mais semelhantes ao restante da população.

O presente estudo avaliou de forma não invasiva e sem custos a prevalência e os fatores de risco associados à síndrome metabólica, DHGNA e NASH, e mesmo com as limitações encontradas, estimou um número importante de pacientes que mereceriam uma investigação mais ampliada dessas condições, com a intenção de melhorar o seguimento desses pacientes, intervir de maneira adequada e desse modo, reduzir a morbimortalidade associada ao fígado. A avaliação de transaminases mostrou ser um ótimo marcador para acompanhamento ambulatorial dos desfechos.

Contudo, destaca-se a importância de dados adicionais sobre a DHGNA em pacientes infectados pelo HIV, além da realização de uma abordagem padronizada para tal condição, a fim de minimizar as diferenças de resultados entre os métodos diagnósticos e facilitar o seguimento deste subgrupo de pacientes, permitindo, assim, focar na prevenção dessas doenças.

## **REFERÊNCIAS**

1. Coronel-Castillo CE, Qi X, Contreras-Carmona J, Ramírez-Pérez OL, Méndez-Sánchez N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in HIV infection: a metabolic approach of an infectious disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;13(6):531-540.
2. Seth A, Sherman KE. Fatty liver disease in persons with HIV infection. *Top Antivir Med*. 2019;27(2):75-82.
3. Benmassaoud A, Ghali P, Cox J, Wong P, Szabo J, Deschenes M, Osikowicz M, Lebouche B, Klein MB, Sebastiani G. Screening for nonalcoholic steatohepatitis by using cytokeratin 18 and transient elastography in HIV mono-infection. *PLoS One*. 2018 Jan 30;13(1):e0191985.
4. Squillace N, Soria A, Bozzi G, Gori A, Bandera A. Nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in people living with HIV. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1614913>.
5. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS*. 2017 Jul 17;31(11):1621-1632.
6. Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Nov 6;12(11):e0186660.
7. Zambrano-Huaila R, Guedes L, Stefano JT, de Souza AAA, Marciano S, Yvamoto E, Oliveira CP. Diagnostic performance of three non-invasive fibrosis scores (Hepamet, FIB-4, NAFLD fibrosis score) in NAFLD patients from a mixed Latin American population. *Annals of Hepatol*, 19(6). <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.08.066>.

8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84.
9. Diehl LA, Dias JR, Paes ACS, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, Carrilho AJF. Prevalência da lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais Brasileiros: Relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 52(4). <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000400012>.
10. Vujanović M, Brkić-Jovanović N, Ilić D, Drvendžija Z, Srdić-Galić B, Turkulov V, Brkić S, Marić D. Associations of visceral fat thickness and anthropometric measurements with non-alcoholic fatty liver disease development in male patients mono-infected with human immunodeficiency virus. *South Afr J HIV Med*. 2019 Aug 7;20(1):968.
11. Vodkin I, Valasek MA, Bettencourt R, Cachay E, Loomba R. Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and primary NAFLD: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Feb;41(4):368-78.
12. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317-25.
13. Mohammed SS, Aghdassi E, Salit IE, Avand G, Sherman M, Guindi M, Heathcote JE, Allard JP. HIV-positive patients with nonalcoholic fatty liver disease have a lower body mass index and are more physically active than HIV-negative patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Aug 1;45(4):432-8.

14. Soti S, Corey KE, Lake JE, Erlandson KM. NAFLD and HIV: Do Sex, Race, and Ethnicity Explain HIV-Related Risk? *Curr HIV/AIDS Rep.* 2018;15(3):212-222.
15. Eslam M. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73 (1):202-209.
16. Eslam M, George J. MAFLD: Now is the time to capitalize on the momentum. *J Hepatol.* 2021; 74 (5):1262-1263.
17. Fouad Y, Gomaa A, Semida N, Ghany WA, Attia D. Change from NAFLD to MAFLD increases the awareness of fatty liver disease in primary care physicians and specialists. *J Hepatol.* 2021; 74(5): 1254-1256.
18. Normas de Orientação Clínica da EASL, EASD e EASO sobre a abordagem da doença hepática não alcoólica. EASL, EASD, EASO. *J Hepatol.* 2016; 64:1388–1402.
19. Lauda LG, Mariath A, Grillo LP Síndrome metabólica e seus componentes em portadores do HIV. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(2):182-186.
20. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC *et al.* The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatol.* 2007; 45(4):846-854.
21. Penalva DQF. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. *Revista De Medicina*, 87(4), 245-250.
22. Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e Esteatohepatite não alcoólica (NASH) no HIV. Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2012.
23. Macías J, Mancebo M, Merino D, Téllez F, Montes-Ramírez ML, Pulido F, Rivero-Juárez A, Raffo M, Pérez-Pérez M, Merchante N, Cotarelo M, Pineda JA; Spanish AIDS Research Network-HEP09 Study Group. Changes in Liver

Steatosis After Switching From Efavirenz to Raltegravir Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Infect Dis. 2017 Sep 15;65(6):1012-1019.

## ANEXO A

# Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) de uma pesquisa com o tema: **PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES HIV POSITIVO** que será realizada no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) sob a responsabilidade do professor orientador Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto, CRM – 2068 ES, End. Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza, Vitória, ES- 29045-402 e telefone (27) 3334-3500. A sua participação consiste em concordar com a utilização de seus dados colhidos em prontuário no HSCMV para fins estritamente científicos. As informações retiradas deste documento serão analisadas em um estudo transversal e analítico e serão as seguintes: idade atual, idade do diagnóstico de infecção pelo HIV, peso, altura, IMC, comorbidades, medicações em uso, TGO, TGP, plaquetas, circunferência abdominal, albumina, TAP, glicemia, HDL, triglicerídeos, anti-HCV, Hbsag, GGT e ultrassonografia de abdome. Esse estudo poderá contribuir para um melhor entendimento sobre a relação de pacientes HIV positivos em uso de terapia antirretroviral, com a prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica. Além de estimar, dentre os portadores de HIV com DHGNA, o percentual que apresenta Síndrome metabólica. Frisamos também que esta pesquisa não acarreta nenhum ônus ou bônus financeiro ao participante. A pesquisa oferece risco mínimo de quebra de sigilo e confidencialidade dos dados coletados, neste contexto, os autores propõem as seguintes medidas para minimizar tais riscos: garantir o sigilo e a confidencialidade dos dados, bem como a guarda em segurança das informações coletadas, como regem as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da resolução 466/12. É seu direito desistir de participar da pesquisa mesmo que já tenha participado de alguma das etapas. Neste caso, entre em contato com algum dos pesquisadores a qualquer momento.

Caso aceite fazer parte do estudo assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de dúvida, você poderá pedir esclarecimentos aos pesquisadores a qualquer momento ou ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM, que avaliou este trabalho, no telefone (27) 33343586, no e-mail [comite.etica@emescam.br](mailto:comite.etica@emescam.br) ou no endereço: Comitê de Ética em Pesquisa - Escola Superior de Ciências

da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402.

Observação: Todas as páginas do TCLE devem ser rubricadas pelo participante e pelo pesquisador que estiver responsável pela coleta dos dados.

#### CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_,  
RG: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_ e CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, autorizo a participação no estudo referido. Fui devidamente informado e esclarecido pelos pesquisadores sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação. Foi me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer prejuízo.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Assinatura do participante:

\_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador:

\_\_\_\_\_

**ANEXO B**



Santa Casa  
de Vitória

**CARTA DE ANUÊNCIA**

**De:** Serviço de Infectologia do HSCMV. Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto. Professor adjunto da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, e membro do Núcleo Docente Estruturante (NDE) do curso de Medicina .

**Para:** Centro de Pesquisa Clínica do HSCMV  
Dr. Roberto Ramos Barbosa

Prezado Doutor,

Eu, Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto, solicito autorização Institucional para realização de projeto de pesquisa intitulado: **PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES HIV POSITIVO** com o(s) seguinte(s) objetivo(s):  
Dentre os pacientes HIV positivos, avaliar quais possuem maior risco de evolução para esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Estimar, a partir da prevalência e das alterações de enzimas, qual percentual de pacientes devem ter seguimento para investigação de NASH. Correlacionar possíveis associações entre as classes de medicamentos antirretrovirais utilizados e NASH e estimar, dentre os pacientes portadores de HIV com DHGNA, o percentual que apresenta Síndrome metabólica , com a seguinte metodologia: Transversal, analítico, utilizando fontes de dados secundários e, quando necessário, entrevistas , necessitando portanto, ter acesso aos dados a serem colhidos no setor de prontuários do ambulatório de Infectologia da instituição. Aproveito a oportunidade para informar que esta pesquisa **NÃO ACARRETARÁ ÔNUS PARA O HOSPITAL.**

Atenciosamente,

Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto

Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto  
Clínica Geral e Infectologia  
CRM-ES 2068 | CPF: 364.825.957



Santa Casa  
de Vitória

**Contato**

E- mail: [lauropintoneto@gmail.com](mailto:lauropintoneto@gmail.com)

Telefone: 33238096

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - HSCMV



Santa Casa  
de Vitória

(Para uso do HSCMV)

Concordamos com a solicitação     Não concordamos com a solicitação

Declaro que estou ciente dos objetivos, métodos e técnicas que serão utilizados nessa pesquisa, conforme me foi apresentado em projeto escrito e que a instituição possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa. Concordo em fornecer os subsídios para seu desenvolvimento, desde que seja assegurado o que segue:

- 1) O cumprimento das determinações éticas da Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde;
- 2) A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa;
- 3) Que não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação nessa pesquisa;
- 4) No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar minha anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

O referido projeto será realizado no(a) banco de dados do ambulatório de infectologia do HSCMV e poderá ocorrer somente a partir da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Informo ainda, que para início do projeto esta direção deve ser informada da aprovação do CEP, pelo pesquisador, através do envio de cópia da carta de aprovação.

Pendência (s) para anuência:

.....  
.....

Vitória, 04 / 03 / 2010

*Roberto Ramos Barbosa*

Dr. Roberto Ramos Barbosa  
Cardiologia / Hemodinâmica  
CRM-ES 8522 ✓

Dr. Roberto Ramos Barbosa

Coordenador do Centro de Pesquisa Clínica do HSCMV

## ANEXO C

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES HIV POSITIVO

**Pesquisador:** lauro ferreira da silva pinto neto

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 30605120.1.0000.5065

**Instituição Proponente:** IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE VITORIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.050.836

#### Apresentação do Projeto:

O projeto foi submetido novamente ao CEP com os itens necessários para sua admissão para apreciação, após realizado parecer progresso acerca de certas pendências com o projeto. Projeto que tem autoria composta por dois professores da EMESCAM e um grupo de alunos.

#### Objetivo da Pesquisa:

Trata-se de estudo que pretende avaliar a doença hepática gordurosa não-alcoólica em pacientes portadores de HIV, a ser realizado no Hospital Santa Casa de Vitória.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos, decorrentes sumariamente da coleta de dados clínicos dos pacientes, com maior risco para quebra de sigilo estritamente.

Os benefícios tem bom potencial e é possível, através do trabalho, conhecer novos dados sobre o objetivo proposto.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem relevância pelo tema, com capacidade plena de realização no serviço que atende clinicamente os pacientes.

As sugestões de adequação fornecidas pelo CEP foram aplicadas ao projeto e ao TCLE, com adequação às normas vigentes.

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa

**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402

**UF:** ES **Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM**



Continuação do Parecer: 4.050.836

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de rosto: adequada.

Carta de anuência: adequada

Projeto: reajustado conforme sugestões do CEP em última apreciação do projeto, sem outros comemorativos.

Cronograma e financiamento: adequados.

TCLE: Todos os ajustes com relação às siglas e as normas da CNS 466/2012 realizadas com sucesso.

**Recomendações:**

Nenhuma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1521073.pdf	08/05/2020 16:04:21		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PLAT.docx	08/05/2020 16:03:45	GUILHERME RODRIGUES MOREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_plataforma.docx	08/05/2020 16:03:34	GUILHERME RODRIGUES MOREIRA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_plat.docx	08/05/2020 14:00:06	GUILHERME RODRIGUES	Aceito

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402  
**UF:** ES **Município:** VITORIA  
**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE  
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -  
EMESCAM



Continuação do Parecer: 4.050.836

Cronograma	CRONOGRAMA_plat.docx	08/05/2020 14:00:06	MOREIRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderost.pdf	08/04/2020 14:29:03	GUILHERME RODRIGUES MOREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA.pdf	09/03/2020 12:57:37	GUILHERME RODRIGUES MOREIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VITÓRIA, 27 de Maio de 2020

---

**Assinado por:**  
**PATRICIA DE OLIVEIRA FRANCA**  
**(Coordenador(a))**

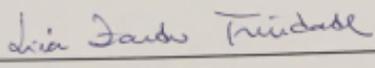
**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402  
**UF:** ES **Município:** VITÓRIA  
**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

**ANEXO D**



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

**FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

1. Projeto de Pesquisa. PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES HIV POSITIVO			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 1000			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>			
5. Nome: lauro ferreira da silva pinto neto			
6. CPF: 364.825.957-15		7. Endereço (Rua, n.º): CHAPOT PRESVOT PRAIA DO CANTO 100/1701 VITÓRIA ESPIRITO SANTO 29055410	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone (27) 3345-2123	10. Outro Telefone
		11. Email: lauropintoneto@gmail.com	
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: 09 / 03 / 20		 Assinatura	
<b>INSTITUIÇÃO PROPONENTE</b>			
12. Nome: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM		13. CNPJ: 28.141.190/0004-29	14. Unidade/Órgão:
15. Telefone: 273334.3586		16. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: _____		CPF: _____	
Cargo/Função: _____			
Data: ____ / ____ / ____		_____ Assinatura	
<b>PATROCINADOR PRINCIPAL</b>			
Não se aplica			