



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Mônica Bannwart Mendes

**Alterações mamográficas em mulheres que vivem
com HIV/aids**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Adj. Lenice do Rosário de Souza

**Botucatu
2015**

MÔNICA BANNWART MENDES

**ALTERAÇÕES MAMOGRÁFICAS EM
MULHERES QUE VIVEM COM HIV/AIDS**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Adj. Lenice do Rosário de Souza

BOTUCATU

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Mendes, Mônica Bannwart.

Alterações mamográficas em mulheres que vivem com
HIV/aids / Mônica Bannwart Mendes. - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Lenice do Rosário de Souza

Capes: 40101096

1. Mamas - Doenças. 2. HIV (Vírus). 3. AIDS (Doença).
4. Densidade mamária. 5. Agentes antirretrovirais.

Palavras-chave: Aids; Densidade mamária; HIV;
Liposs substituição mamária; Terapia antirretroviral.

Trabalho realizado com suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob processo número 2013/02073-5.

Agradecimentos

À Profa. Adj. Lenice do Rosário de Souza,
minha querida orientadora, pela oportunidade do convívio e aprendizado científico, ético e cultural e pelo auxílio nos momentos mais difíceis da pesquisa e da vida, incentivando-me nos períodos de desânimo.

Aos colaboradores Dr. Marcus Guazzelli M. de Oliveira
e Dr. Joel Rososchansky
pelo auxílio importante na pesquisa, por meio da realização gratuita dos exames de mamografia para as participantes do trabalho e doação de parte de seu tempo para o projeto.

Ao Prof. Dr. Alexandre Naime Barbosa,
pelo grande auxílio na idealização e realização da pesquisa.

À MSc. Karen Ingrid Tasca,
pela importante ajuda no desenvolvimento de todo o trabalho, desde o projeto até a finalização da pesquisa.

Ao MSc. Caio Cavassan de Camargo,
que me prestou grande auxílio durante o processo de captação de participantes no estudo.

À Enf.^a Luciene Ferreira Daltin,
que muito me auxiliou na captação das participantes do estudo, assim como na realização do agendamento de mamografias.

À minha família:
Minha mãe pelo carinho sempre presente;
Meu pai pela dedicação em tornar-me uma grande profissional;
Meu esposo que sempre esteve do meu lado, incentivando-me, reconhecendo meu esforço e abdicando de si em prol de meus objetivos.

A toda equipe do Centro de Doenças da Mama de Botucatu, pela atenção e auxílio prestado no agendamento das participantes do estudo.

À indústria farmacêutica Boehringer-Ingelheim do Brasil pelo auxílio prestado durante a pesquisa, sem ferimento à ética do trabalho.

À Secretaria Municipal de Saúde pelo treinamento de “Capacitação em teste rápido” e doação de kits para a pesquisa.

A toda equipe do Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”: Dr. João Paulo Poli, Karina de Oliveira, André Mioni, Rodrigo Peres, Fabiana Guimarães, Gabriela Santos, Adolpho Santucci, Priscila Tamarozzi, Rejane Marques, Reginaldo Barbosa, Rosemeire Zanotto, Renata Lapostte, Sandra Cruz, Vânia Vidal, Luciana Paraizo, Ana Beatriz Galhardo que, de diferentes modos, contribuiu para a concretização deste estudo.

Aos funcionários do Departamento de Doenças Tropicais e da Seção de Pós - Graduação, por todo o auxílio prestado.

Aos meus queridos amigos, que me apoiaram nos momentos de dificuldades, incentivando-me e dando-me coragem para seguir meus objetivos, sem recuar.

E principalmente às pacientes e voluntárias que aceitaram prontamente participar desta pesquisa.

Resumo

RESUMO

Mendes, MB. **Avaliação de densidade mamária em mulheres que vivem com HIV/AIDS**. 2015. 90 f. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais, Botucatu, 2015.

Apesar do controle da replicação viral, o uso crônico dos antirretrovirais leva a diversas alterações no portador de HIV, dentre elas, lipodistrofia e envelhecimento precoce. Os objetivos foram avaliar a densidade mamográfica de mulheres acima de 35 anos que vivem com HIV/aids, relacionando a densidade mamária à idade, tempo de exposição à terapia antirretroviral (cART), contagem de linfócitos T CD4+, carga viral do HIV e presença de lipodistrofia com incidência de lipossustituição mamária (LM). **Métodos:** Coorte observacional de mulheres, dividida em dois grupos, G1 com 59 infectadas e G2 com 73 não infectadas pelo HIV, com idades de 35 a 72 anos. Foram estudados idades à entrevista, à menarca, à última gestação e à menopausa; uso de hormônios, dor mamária, histórias prévias de cirurgias de mama e familiar de câncer de mama ou de ovário. **Resultados:** Houve diferenças de LM entre os grupos, quando analisadas por faixas etárias, de 35 a 40 anos ($p=0,002$) e de 41 a 45 anos ($p=0,041$) com maior proporção em G1 e em G2, nas faixas de 51 a 55 anos ($p=0,046$) e 56 a 60 anos ($p=0,005$). A chance de lipodistrofia foi 9,3 vezes maior após 10 anos de uso de cART, ocorrendo em 29 (49,2%) mulheres de G1. **Conclusões:** mulheres portadoras de HIV/aids apresentam LM em idades mais precoces quando

comparadas a mulheres não infectadas pelo vírus, não se encontrando relação com número de gestações, lipodistrofia, ter aids ou infecção assintomática e contagem de linfócitos T CD4+.

Palavras chave: densidade mamária, HIV, aids, terapia antirretroviral, lipodistrofia, liposs substituição mamária

Abstract

ABSTRACT

Mendes, MB. **Breast density assessment in womwn living with HIV/AIDS**. 2015. 90 f. Presented dissertation to Botucatu Medical School - Univ Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" for obtaining a Master's degree in Tropical Diseases, Botucatu, 2015.

Background: Despite viral replication control, the chronic use of antiretroviral drugs leads to several changes in HIV carriers, among which are lipodystrophy and premature aging. The objectives were to evaluate mammographic density in women older than 35 years living with HIV/AIDS and relate breast density to age, time of exposure to antiretroviral therapy (cART), CD4 + T lymphocyte count, HIV viral load and the presence of lipodystrophy with incidence of breast fatty replacement (BFR).

Methods: Observational cohort of women divided into two groups: G1, comprising 59 HIV-infected individuals and G2, consisting of 73 uninfected women, all aged 35 to 72 years. The following variables were studied: age at the moment of the interview, at menarche, at the last pregnancy and at menopause; use of hormones; breast pain; previous history of breast surgery and family history of breast or ovarian cancer.

Results: BFR differences were observed between the groups when they were analyzed by age ranges, from 35 to 40 years ($p=0.002$) and from 41 to 45 years ($p=0.041$), with a higher proportion in G1 and in G2 at the age ranges of 51 to 55 years ($p=0.046$) and 56 to 60 years ($p=0.005$). The chance of lipodystrophy was 9.3-fold greater after 10 years of cART use, and it occurred in 29 (49.2%) women in G1.

Conclusions: women with HIV/AIDS showed BFR at earlier ages when compared to

uninfected women, and no relation to the number of pregnancies, lipodystrophy, having AIDS or asymptomatic infection or CD4 + T lymphocyte count was found.

Key words: breast density, HIV, AIDS, antiretroviral therapy, lipodystrophy, breast fatty replacement.

Sumário

SUMÁRIO

I. Introdução.....	13
1 Objetivos.....	17
A. Objetivo geral.....	17
B. Objetivos específicos.....	17
II. Casuística e Métodos.....	18
1. Delineamento e tamanho da amostra.....	18
2. Locais do estudo.....	18
3. Casuística.....	18
4. Métodos.....	19
A. Divisão dos grupos de estudo.....	19
B. Critérios de inclusão.....	19
C. Coleta de dados clínicos.....	19
D. Exames sorológicos, contagem de linfócitos T CD4+ e determinação de carga viral plasmática do HIV.....	21
a. Teste rápido para diagnóstico da infecção pelo HIV.....	22
E. Exame de mamografia.....	24
a. Descrição técnica.....	25
F. Preceitos éticos.....	26
5. Análise estatística.....	26
III. Resultados.....	28
1. Perfil sociodemográfico.....	28

2. Fatores de risco para alterações de densidade mamária na população estudada.....	30
3. Mamografias.....	31
IV. Discussão.....	37
V. Conclusões.....	48
Referências Bibliográficas.....	49
Apêndice A.....	55
Termo de consentimento livre e esclarecido	
Apêndice B.....	57
Ficha de pesquisa clínica	
Apêndice C.....	59
Artigo em língua inglesa enviado para publicação	
Anexo I.....	85
Sistema de classificação de infecção pelo HIV do CDC	
Anexo II.....	88
Certificado de capacitação para realização de testes rápidos	
Anexo III.....	89
Ofício de aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP	
Anexo IV.....	90
Termo de outorga da FAPESP	

I. Introdução

I - INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) foi descoberto em 1983 após alguns indivíduos homossexuais masculinos apresentarem, em 1981, doenças oportunistas raras diagnosticadas em uma clínica em São Francisco [1, 2], nos Estados Unidos da América (EUA). Esses pacientes sofriam de grave deficiência imunológica e a doença foi, posteriormente, denominada *Acquired Immunodeficiency Syndrome* [2] (AIDS), cujo nome no Brasil passou a ser descrito como um substantivo comum, *aids*, conforme orientação do Ministério da Saúde (MS), em 1997 [3]. Naquela época, os indivíduos portadores da infecção pelo HIV não tinham expectativa de vida longa, pois não existia tratamento específico e eficaz e comumente evoluíam para óbito devido às infecções oportunistas [4], pois apresentavam, progressivamente, grave imunossupressão.

O primeiro medicamento usado na terapia antirretroviral (TARV), a zidovudina (AZT), surgiu apenas em 1987, após estudos de Fischl et al. [4] nos EUA. A seguir, outros medicamentos da mesma classe, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), surgiram, permitindo associações terapêuticas mais eficazes do que a monoterapia, mas ainda assim não alcançavam respostas adequadas na replicação viral [4, 5]. Tal fato ocorreu somente em 1995, após o surgimento dos inibidores de protease (IP), que, em associação com as outras drogas já existentes, tornaram a terapia muito mais potente [5]. A partir de então, o prognóstico dos pacientes com infecção pelo HIV melhorou muito, aumentando sua sobrevida, que era de poucos anos, para décadas, sendo chamada “a era HAART”, do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*.

Com a associação das drogas na terapia antirretroviral, observou-se bom controle da replicação do HIV. No entanto, surgiram efeitos adversos que até então não existiam, pois os indivíduos passaram a sobreviver por mais tempo. Exemplo disso são as alterações metabólicas, tais como obesidade, resistência insulínica, diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares e lipodistrofia [6, 7]. Tais alterações têm incidências que variam de 11,2% a 45,4% nos pacientes e ocorrem devido ao uso prolongado da TARV e a suas interações medicamentosas [5–7].

A lipodistrofia é um dos fatores mais impactantes no indivíduo devido às alterações progressivas que causa na estética corporal, tendo como maior fator de risco o tempo de exposição à terapia antirretroviral. Essa alteração corporal pode ser muito intensa e observada em todo o corpo do indivíduo. Ocorre lipoatrofia de face, com aprofundamento das regiões inframalares, de região glútea, de membros inferiores e superiores, aumento da circunferência abdominal, de mamas e da região cervicodorsal (corcova de búfalo). Nas mulheres, ocorre uma perda da silhueta feminina típica [6–9].

Não há estudos específicos em mulheres que vivem com HIV que descrevam as alterações de lipodistrofia mamária. Sabe-se que ocorre aumento do volume das mamas, porém não se sabe se tem correlação com idade ou fator genético [8, 9].

O mecanismo fisiopatológico da lipodistrofia é descrito como multifatorial, incluindo toxicidade mitocondrial, presença de acidose láctica, disfunções hormonais, distúrbios dos marcadores pró-inflamatórios e alteração na diferenciação das células tronco, causados pela inflamação sistêmica crônica, devido à ação do próprio HIV e

ou pelo uso prolongado de terapia antirretroviral. Os derivados timidínicos análogos da transcriptase reversa e os inibidores de protease causam mais lipoatrofia, quando comparados às outras drogas antirretrovirais [6–9].

Progressivamente, a terapia antirretroviral tem sido indicada mais precocemente para os portadores de infecção pelo HIV. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 35,3 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HIV no mundo, dessas, apenas 11,7 milhões têm acesso à TARV e mais de 1,6 milhão de óbitos foram causados pela aids em 2012 [1].

Devido a esse grande número de indivíduos infectados e ao percentual de alterações lipodistróficas naqueles que estão em tratamento, este estudo foi idealizado para avaliação de alterações mamográficas, principalmente quanto à lipossustituição, em mulheres que vivem com HIV ou aids, devido à ausência de trabalhos publicados na área.

Sabe-se que as alterações mamárias decorrentes da lipodistrofia ocorrem por acúmulo de tecido gorduroso, devido à redistribuição corporal, e que a lipossustituição pode ser visualizada através da mamografia, pela avaliação da densidade mamária. O tecido mamário é constituído por glândulas lactíferas, tecido conjuntivo, ligamentos e tecido gorduroso de quantidade variável entre os indivíduos. A gordura subcutânea apresenta contiguidade com a gordura entre as estruturas glandulares, não podendo ser distinguida [10].

Em relação ao HIV, no tecido mamário, há presença de células mononucleares infectadas, mas parece não haver replicação viral *in situ* [11]. Porém,

pode ser que haja produção viral local pelos macrófagos, linfócitos e ou células epiteliais, pois foi demonstrado que células ductais e alveolares do epitélio mamário são susceptíveis à infecção pelo HIV *in vitro* [11].

Nas mulheres que vivem com HIV/aids, assim como na população geral, as doenças que acometem a mama são principalmente neoplasias e infecções. Os processos infecciosos mamários são mais comuns durante o parto e na mulher tabagista, que pode produzir descarga papilar devido ao quadro de mastite crônica, porém, na mulher que vive com HIV ou aids, não há descrição se há aumento nessa incidência [11, 12].

Outras alterações que podem ser observadas são o abscesso mamário piogênico, que costuma ser menos comum, a tuberculose e a paracoccidioidomicose mamárias, que equivalem a menos de 0,1% das lesões desse órgão [13–15] e podem se expressar como nódulos mamários à mamografia e assemelhar-se ao nódulo neoplásico [14, 15]. Alguns tipos de cânceres apresentam incidência aumentada em pacientes com infecção pelo HIV, sendo os mais comuns o sarcoma de Kaposi e o linfoma não Hodgkin [16].

Portanto, como informações sobre lipossustituição do tecido glandular mamário, tanto na população geral, quanto na infectada pelo HIV, são difíceis de encontrar, concluiu-se pela necessidade de desenvolver este estudo, pois a maioria dos trabalhos publicados avaliam dados relacionados apenas ao rastreamento de câncer de mama.

I.1 - Objetivos

A – Objetivo geral

Este estudo teve como objetivo geral avaliar a densidade mamária de mulheres acima de 35 anos que vivem com HIV ou aids.

B - Objetivos específicos:

1. Comparar a densidade mamária de mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV.
2. Identificar se há diferenças de densidade mamária relacionadas à idade das mulheres, de acordo com os grupos de estudo.
3. Identificar se há diferenças de densidade mamária relacionada ao tempo de exposição à terapia antirretroviral.
4. Identificar se há diferenças mamográficas relacionadas à contagem de linfócitos T CD4+ e quantificação da carga viral plasmática do HIV.
5. Identificar nas participantes com HIV ou aids se a presença de lipodistrofia aumenta a incidência de lipossustituição mamária.

II. Casuística e Métodos

II - CASUÍSTICA E MÉTODOS

II.1 - Delineamento e tamanho da amostra

Foi realizado estudo de coorte observacional, no qual a seleção da amostra ocorreu de forma aleatória e por conveniência. O tamanho amostral mínimo calculado foi de 80 indivíduos, baseando-se tanto no número de pacientes que vivem com HIV/aids, acompanhadas no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”, quanto na prevalência de mamografias alteradas no Centro de Doenças da Mama, que é de 30,0%, independente do estado sorológico da mulher. Admitiu-se ser significativo quando o $p \leq 0,05$, com confiabilidade de 95,0% (IC 95%) e margem de erro de 10,0%.

II.2 - Locais do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM) e no Centro de Doenças da Mama (CDM), localizados na cidade de Botucatu – SP.

II.3 - Casuística

Foram selecionadas 175 mulheres, sendo 95 infectadas e 80 não infectadas pelo HIV. No entanto, para o estudo foram incluídas apenas 132 participantes, sendo 59 infectadas pelo HIV/aids e 73 não infectadas, com idades que variaram de 35 a 72 anos. Quarenta e três mulheres foram excluídas da pesquisa devido à falta de dados pessoais ou do exame de mamografia. Todas as mulheres infectadas pelo

HIV eram acompanhadas no SAEI-DAM e as não infectadas haviam procurado o CDM para realização de mamografias de rotina.

II.4 - Métodos

A – Divisão dos grupos de estudo

As mulheres estudadas foram divididas em dois grupos, a saber:

Grupo 1 (G1): composto por 59 mulheres infectadas pelo HIV/aids.

Grupo 2 (G2): composto por 73 mulheres não infectadas pelo HIV.

B - Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão, comuns a ambos os grupos, foram não estarem grávidas, não apresentarem neoplasia de mama como diagnóstico prévio, apresentarem idade igual ou superior a 35 anos e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice A), sendo que, para cada grupo de estudo, foi utilizado TCLE diferente.

Para G1, critérios de inclusão adicionais foram diagnóstico sorológico confirmado de infecção pelo HIV e acompanhamento regular nos ambulatórios do SAEI-DAM. Ao contrário, para G2, as mulheres deveriam apresentar, comprovadamente, sorologia não reagente para HIV, no momento da inclusão no estudo.

C - Coleta de dados clínicos

Todas as participantes foram submetidas à entrevista, com duração de aproximadamente dez minutos, para o preenchimento de ficha padronizada,

II. *Casuística e Métodos*

contendo aspectos sociodemográficos, dados clínicos e fatores de risco individuais que pudessem se relacionar com o surgimento de alterações mamográficas.

Após a entrevista, as mulheres de G1 foram encaminhadas para a realização do exame de mamografia, com orientação de retornar ao SAEI-DAM portando o exame para análise do resultado. Já as mulheres do G2 foram entrevistadas no próprio CDM, no dia da realização de sua mamografia, que estava previamente agendada. As mamografias dessas mulheres tinham sido solicitadas por seus médicos assistentes e, antes de os resultados serem enviados aos respectivos médicos, foram analisados pela pesquisadora.

Os dados clínicos de cada participante foram coletados a partir de ficha clínica (Apêndice B), aplicada, igualmente, para os dois grupos. Nessa ficha constavam idades no momento da entrevista, à menarca, à última gestação e à menopausa; uso de hormônios, história prévia de cirurgias de mama ou dor mamária, histórico familiar de câncer de mama ou câncer de ovário, tabagismo e etilismo.

A menopausa foi considerada quando as mulheres apresentavam idades superiores a 55 anos, assim como foi feito por Carney et al [17] , em seu estudo multicêntrico realizado no período de 1996 a 1998, referente à terapia hormonal, idade e densidade mamária. Admitiu-se, portanto, como idade fértil aquela menor do que 55 anos.

Para tabagismo e etilismo ativos foram considerados pelo autor, respectivamente, o hábito de fumar, independente da quantidade de cigarros diária e a ingestão de qualquer quantidade de bebida alcoólica, pelo menos uma vez por semana, regularmente.

Para as mulheres de G1 foram verificados em prontuário: tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV/aids, classificação da doença, se assintomática ou não, tempo de exposição à TARV, classe de antirretroviral em uso no momento da realização do exame, presença ou ausência de lipodistrofia diagnosticada pelo médico assistente, contagem de linfócitos T CD4+ e quantificação de carga viral do HIV.

Com relação à classificação da infecção pelo HIV, seguiram-se os critérios clínicos e laboratoriais do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Então, considerou-se com aids aqueles indivíduos que já apresentaram, em algum momento da evolução, presença de manifestações clínicas de imunodeficiência moderada ou grave, ou contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm³ e, com infecção assintomática pelo HIV, aqueles que nunca apresentaram esses critérios (Anexo I) [1, 18].

A presença ou ausência de lipodistrofia no grupo G1 foi caracterizada segundo avaliação clínica do médico assistente, associada às queixas das mulheres, assim como fez Leclercq P. et al. [9] em seu estudo, em 2013.

D - Exames sorológicos, contagens de linfócitos T CD4+ e determinação da carga viral plasmática do HIV

As sorologias para pesquisa de anticorpos anti-HIV, sejam os testes de triagem ou os confirmatórios, das pacientes do G1, foram realizadas pelo Laboratório de Sorologia do Hemocentro de Botucatu, vinculado ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, de acordo com os fluxogramas para diagnóstico

sorológico da infecção pelo HIV estabelecidos e atualizados pelo MS, em relação à época do diagnóstico de cada paciente [3].

Os métodos sorológicos para HIV realizados foram imunoenzimático (ELISA) para a triagem e imunofluorescência indireta ou imunoblot para confirmação diagnóstica.

As contagens de linfócitos T CD4+ foram realizadas por citometria de fluxo, cujos resultados foram expressos em números absolutos de células por milímetro cúbico (cel/mm^3). A carga viral foi realizada pela técnica *branched*-DNA (b-DNA), sendo que, até meados de 2013, o limite inferior de detecção era de 50 cópias virais por mililitro (cópias/ml) de sangue e, a seguir, passou a ser realizada pela técnica de reação em cadeia de polimerase em tempo real (qPCR ou *real time* PCR) e com limite inferior de detecção de 40 cópias/ml. Para a pesquisa, essas contagens foram consideradas com intervalo máximo de três meses antes ou depois da realização do exame de mamografia.

Estes exames foram coletados conforme a rotina do atendimento de mulheres portadoras de HIV/aids em seguimento ambulatorial no SAEI-DAM e processados no Laboratório do Hemocentro de Botucatu.

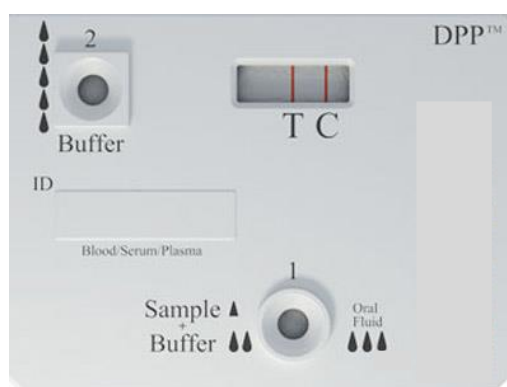
a - Teste rápido para diagnóstico de infecção pelo HIV

Para a confirmação de que o G2 era constituído apenas por mulheres não infectadas pelo HIV, foi realizado teste rápido, pela própria pesquisadora, que possui Certificado de Capacitação emitido pelo Departamento de DST/Aids da Secretaria Municipal de Saúde de Botucatu-SP (Anexo II).

O teste rápido foi realizado para cada participante, no momento da entrevista e do preenchimento da ficha clínica, no próprio CDM, em sala reservada e no mesmo dia da mamografia. Para realização do teste, a participante da pesquisa foi orientada quanto aos possíveis resultados e às suas consequências e todas assinaram o TCLE. Somente após isso, foi realizada antissepsia de polpa digital e coletada uma gota de sangue e então realizado o teste. Todo o procedimento foi realizado diante da participante, sendo o resultado imediatamente informado a ela.

Para tal exame, foram utilizados dois *kits* de teste rápido com metodologias diferentes, para a realização de uma segunda testagem, se necessário confirmação diagnóstica ou esclarecimento, no caso de dúvida com o primeiro teste.

Cada mulher participante do G2 realizou o primeiro exame com o Teste Rápido de Duplo Percurso (TR DPP), passível de utilização em amostras de sangue, soro ou plasma - TR DPP® HIV ½ - Bio-Manguinhos® – com sensibilidade de 100,0% com intervalo de confiança (IC) de 95%, variando de 99,7% a 100,0% e especificidade de 99,9%, com IC 95,0%, variando de 99,6% a 99,9% (Figura 1).



Fonte: foto de internet

Figura 1 - Teste rápido duplo percurso reagente

II. Casuística e Métodos

Para o caso de resultados reagentes ou inconclusivos, foi utilizado um segundo *kit* de testes rápidos da marca *Alere Determine™ HIV-1/2 Ag/AC Combo*, somente se a participante apresentasse o primeiro inconclusivo ou reagente. Ele tem sensibilidade de 100,0% e especificidade variando entre 98,9% a 100,0%, na linha do teste do anticorpo, e de 99,5% a 100,0% na linha do antígeno, dependendo da população estudada. Esse teste imunológico cromatográfico contém antígenos recombinantes de HIV-1/2 e peptídeos sintéticos, anticorpos anti-p24 e avidina. (Figura 2).



Fonte: foto de internet

Figura 2 - Teste rápido *Alere Determine™ HIV-1/2 Ag/AC Combo*

E - Exame de mamografia

Todos os exames de mamografia foram realizados no CDM, sem ônus às participantes e sem exposição desnecessária à radiação.

a - Descrição técnica

Todos os exames foram realizados pelo mesmo mamógrafo, composto por gerador de alta frequência ou trifásico, tubo projetado para mamografia com janela de berílio, filtro de molibdênio, escala de tensão de incrementos de 1 kV, dispositivo de compressão firme e diafragma regulável para que, durante o exame, possa gerar compressão eficiente (entre 13 e 15 kgf) e, assim, conseguir maior aproximação da mama ao filme, aumentar o contraste da imagem pela redução da espessura da mama, reduzir a dose de radiação, diminuir distorções e a variação na densidade radiográfica ao uniformizar a espessura das mamas.

Os exames de mamografia foram duplamente avaliados por profissionais médicos, por método de cegamento. A emissão dos laudos seguiu o sistema padronizado BI-RADS® (*Breast Image Reporting and Data System*), sistema criado nos EUA, pelo trabalho conjunto entre o Colégio Americano de Radiologia, o *National Cancer Institute* (NCI), o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a *Food and Drug Administration* (FDA), o Colégio Americano de Cirurgiões e o Colégio Americano de Patologistas [19].

Quanto à lipossustituição ou avaliação de densidade mamária, a classificação também seguiu os critérios de BIRADS: **mamas quase inteiramente adiposas ou predominantemente adiposas**, aquelas que apresentam quantidade de tecido fibroglandular menor que 25,0% da mama; **mamas parcialmente adiposas**, as que apresentam quantidade de tecido fibroglandular entre 25,0% e 50,0% da mama; **mamas heterogeneamente densas**, as que apresentam quantidade de tecido fibroglandular entre 51,0% e 75,0% da mama; e **mamas**

extremamente densas, quando apresentam quantidade de tecido fibroglandular maior que 75,0% da mama [19].

Foram analisados também presença ou não de assimetria de mamas, alterações de pele, tecido celular subcutâneo e complexo areolopapilar, constituição de parênquima mamário, nódulos, calcificações, vascularização e alterações em cavos axilares.

No caso de divergência entre os laudos, foi considerado o laudo do profissional que resultava em BIRADS maior e, em relação a medidas de nódulos mamários, foi observado que a divergência, quando existia, era de apenas 1 milímetro para mais ou para menos, sendo, então, considerado também o maior valor.

F - Preceitos éticos

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, no ano de 2011 (Anexo III) e foi desenvolvido com auxílio técnico da Secretaria Municipal de Saúde do Município de Botucatu, mediante capacitação do pesquisador e doação de um *kit* de teste rápido de Duplo Percurso e auxílios financeiros da FAPESP e da Boehringer-Ingelheim do Brasil®. Apesar disso, não houve conflito de interesse, nem ferimento aos preceitos éticos no presente estudo.

II.5 - Análise estatística

Foram calculadas medidas descritivas (média, mediana e desvio padrão) para as variáveis quantitativas (idades da paciente, idades da primeira e última

menstruações, da última gestação, contagem de linfócitos T CD4+ e número de gravidezes) para o geral e estratificada por grupo. Para as variáveis categorizadas (tempo de terapia antirretroviral, tempo de infecção pelo HIV, quantificação plasmática de carga viral do HIV), foram obtidas as frequências e percentuais. As associações entre elas e os grupos foram feitas por meio de tabela de contingência, aplicando-se o teste de χ^2 .

Considerando a classificação BIRADS, densidade mamária, como variáveis de desfecho, foi ajustado um modelo de regressão logística incluindo as variáveis lipodistrofia, tempo de diagnóstico do HIV, tempo de uso de terapia antirretroviral, número de gravidezes, idade e contagem de linfócitos T CD4+ como explanatórias para cada grupo.

Todas as análises foram realizadas no programa *SAS for Windows*, versão 9.3. Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5,0% ou *p* valor correspondente.

III. Resultados

III – RESULTADOS

Os resultados apresentados se referem à avaliação clínico-laboratorial de 132 mulheres, infectadas e não infectadas pelo HIV.

III.1 - Perfil sócio demográfico

O G1 foi constituído por 59 mulheres que vivem com HIV/aids, com idades entre 35 e 72 anos, cuja mediana foi de 45 e média de 46,32 ($\pm 8,15$) anos. O G2 compreendeu 73 mulheres não infectadas pelo HIV, com faixas etárias entre 37 e 69 anos, com mediana de idade de 55 e média de 54,44 ($\pm 7,79$) anos. Conforme mostrado na Tabela 1, houve diferença entre os grupos em relação às faixas etárias e às idades. Houve predomínio de mulheres mais jovens em G1, quando comparadas ao G2 ($G1 \neq G2$, $p < 0,0001$).

Em relação à cor da pele, autorreferida, as mulheres de G1 dividiram-se em 42 (71,2%) brancas, nove (15,2%) pardas e oito (13,6%) pretas, enquanto as de G2 eram 53 (72,6%) brancas, 11 (15,1%) pardas, sete (9,6%) pretas e duas (2,7%) amarelas, não se observando, portanto, diferença entre os grupos (Tabela 1).

Todas as mulheres de G1 estavam em acompanhamento médico devido à infecção pelo HIV/aids no SAEI-DAM, pertencente ao Departamento Regional de Saúde VI (DRS VI) - Bauru. A grande maioria, 55 (94,8%), era proveniente dessa DRS, duas (3,5%) pertenciam à DRS XVI (Sorocaba) e uma (1,7%) à DRS III (Araraquara). No G2, 72 (98,6%) mulheres pertenciam à DRS VI - Bauru e apenas uma (1,4%), à DRS XVI - Sorocaba.

III. Resultados



Fonte: dado da internet

Figura 3 - Mapa dos Departamentos Regionais de Saúde do Estado de São Paulo

Tabela 1 - Distribuição das 132 mulheres, de acordo com os grupos de estudo, faixa etária e cor da pele

Variáveis	G1 N	%	G2 N	%	p valor
Faixa etária					
35 a 40	17	28,8	05	6,8	0,002
41 a 45	14	23,7	07	9,6	0,048
46 a 50	14	23,7	08	11,0	0,084
51 a 55	05	8,5	18	24,7	0,027
56 a 60	04	6,8	21	28,8	0,003
61 a 65	03	5,1	08	11,0	0,369
≥ 66	02	3,4	06	8,2	0,430
Cor da pele					
Branca	42	71,2	53	72,6	1,000
Preta	08	13,6	11	15,1	1,000
Parda	09	15,2	07	9,6	0,469
Amarela	-	-	02	2,7	0,572

G1 = 59 mulheres portadoras de HIV; G2 = 73 mulheres não portadoras de HIV. Teste χ^2 para diferença de proporções. N = número de mulheres. Faixa etária em anos

III.2 - Fatores de risco para alterações de densidade mamária na população estudada

Observou-se que a menarca, no G1, ocorreu numa faixa de idade que variou de nove a 18 anos e no G2, de oito a 18 anos, sendo que a mediana foi de 13 anos para ambos os grupos (Tabela 2). No G1, 48 (81,3%) mulheres estavam em idade fértil, sendo que apenas duas faziam uso de anticoncepcional hormonal oral e uma fazia uso de isoflavona. No G2, 35 (47,9%) mulheres estavam em idade fértil, nenhuma em uso de anticoncepcional hormonal e duas estavam em uso de tibolona como terapia de reposição hormonal.

Em relação ao número de gestações os grupos se assemelham (Tabela 2), pois, em G1, três (5,0%) mulheres nunca engravidaram e, nas demais, o número de gestações variou de uma a 19, cuja mediana foi de três gestações, sendo que, no G2, variou de uma a 11, com mediana de três, e duas mulheres (2,7%) nunca engravidaram.

Tabela 2 - Distribuição das 132 mulheres, de acordo com os grupos de estudo e fenômenos biológicos

Fenômenos Biológicos	G1		G2		<i>p</i> valor
	N	%	N	%	
Idade da menarca (anos)					
08 a 12	25	42,4	25	34,3	0,437
13 a 16	30	50,8	45	61,6	0,285
17 a 20	04	6,8	03	4,1	0,772
Nº de gestações					
00 a 03	36	61,0	50	68,5	0,476
04 a 07	21	35,6	19	26,0	0,318
08 a 11	01	1,7	04	5,5	0,500
Maior que 11	01	1,7	-	-	0,915
Idade à ultima gestação (anos)					
15 a 25	17	30,9	06	9,4	0,006
26 a 35	27	49,1	46	71,9	0,018
Maior que 35	11	20,0	12	18,7	1,000

G1 = 59 mulheres portadoras de HIV; G2 = 73 mulheres não portadoras de HIV.

N = número de mulheres; Teste χ^2 para diferença de proporções

A faixa de idade em que a última gestação ocorreu variou de 17 a 42 anos e de 20 a 48 anos para G1 e G2, respectivamente. Uma das mulheres de G1 não se recordava da idade em sua última gestação ou da idade do filho.

III.3 - Mamografias

Os resultados das 132 mamografias, uma de cada mulher estudada, referentes à densidade mamária, à classificação BIRADS, à presença de nódulos e calcificações encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição das 132 mulheres, de acordo com os grupos de estudo e resultados das mamografias

Resultado das mamografias	G1		G2		p valor
	N	%	N	%	
Classificação					
BIRADS 0	16	27,1	10	13,7	0,090
BIRADS I	21	35,6	32	43,8	0,434
BIRADS II	19	32,2	25	34,3	0,951
BIRADS III	02	3,4	06	8,2	0,429
BIRADS IV	01	1,7	-	-	0,915
Nódulos					
Presente	08	13,6	09	12,3	1,000
Ausente	51	86,4	64	87,7	
Calcificações					
Presente	36	61,0	32	43,8	0,074
Ausente	23	39,0	41	56,2	
Densidade mamária					
Predominantemente adiposa	03	5,1	13	17,8	0,050
Parcialmente adiposas	46	78,0	54	74,0	0,743
Heterogeneamente densas	10	16,9	06	8,2	0,208

G1 = 59 mulheres portadoras de HIV; G2 = 73 mulheres não portadoras de HIV.

Teste χ^2 para diferença de proporções; N = número de mulheres

A classificação BIRADS, ao exame mamográfico das participantes do estudo, não mostrou diferença entre os grupos, assim como a presença de calcificações benignas ($p = 0,074$) e nódulos ($p = 1,000$).

Em relação à densidade mamária (predominantemente e parcialmente adiposas), observou-se que 49 (83,1%) mulheres de G1 e 67 (91,8%), de G2, apresentavam lipossustituição. Mamas densas foram encontradas em 10 (16,9%) e seis (8,2%) mulheres, respectivamente, de G1 e G2.

III. Resultados

Foram encontradas diferenças de liposs substituição entre G1 e G2, quando analisadas por faixa etária. Para testar se a diferença de liposs substituição entre os grupos estaria relacionada com a diferença de média de idade, e interferindo no desfecho substituição gordurosa, realizou-se regressão logística, que não identificou diferença entre os grupos ($p = 0,07$).

Nos grupos estudados, a liposs substituição mamária foi encontrada nas faixas etárias de 35 a 40 anos ($p=0,002$) e de 41 a 45 anos ($p=0,041$), com maior proporção de mamas liposs substituídas em G1. Em G2, a maior proporção ocorreu nas faixas etárias de 51 a 55 anos ($p=0,046$) e 56 a 60 anos ($p=0,005$).

Tabela 4 - Comparação do número e proporção encontrados em relação à liposs substituição mamária, de acordo com as faixas etárias, nos dois grupos

Faixa etária (anos)	Mama com substituição gordurosa			Mamas densas		
	G1 N (%)	G2 N (%)	<i>p</i> valor	G1 N (%)	G2 N (%)	<i>p</i> valor
35 a 40	14 (28,6)	04 (6,0)	0,002	03 (30,0)	01 (16,7)	0,479
41 a 45	11 (22,4)	05 (7,5)	0,041	03 (30,0)	02 (33,3)	1,000
46 a 50	11 (22,4)	07 (10,4)	0,132	03 (30,0)	01 (16,7)	0,479
51 a 55	05 (10,2)	18 (26,9)	0,046	-	-	...
56 a 60	03 (6,1)	19 (28,3)	0,005	01 (10,0)	02 (33,3)	1,000
61 a 65	03 (6,1)	08 (11,9)	0,462	-	-	...
≥ 66	02 (4,1)	06 (8,9)	0,514	-	-	...
Total	49 (83,1)	67 (91,8)	-	10 (16,9)	06 (8,2)	-

G1 = 59 mulheres portadoras de HIV; G2 = 73 mulheres não portadoras de HIV.

Teste χ^2 para diferença de proporções; N = número de mulheres

III. Resultados

Não houve diferença entre os grupos em relação às mamas densas (Tabela 4) e também não foram encontradas mulheres com mamografias indicando mamas extremamente densas, ou seja, com mais de 75,0% de tecido fibroglandular.

Utilizando-se análise por regressão logística (Tabela 5), observou-se que, em G2, a substituição gordurosa estava associada ao maior número de gestações ($p=0,023$), ocorrendo com aumento na chance, em 1,36 vez a cada gestação, enquanto para G1 não foram encontrados fatores de risco relacionados à lipossustituição mamária.

Tabela 5 - Análise de regressão logística multivariada de fatores de risco estudados que poderiam estar relacionados com a substituição gordurosa, em cada grupo

Fatores	Grupo 1		Grupo 2	
	OR (IC 95%)	<i>p</i> valor	OR (IC 95%)	<i>p</i> valor
Idade	0,95 (0,87 - 1,05)	0,392	0,99 (0,92 - 1,07)	0,841
Número de gestações	0,01 (0,73 - 1,31)	0,897	1,36 (1,04 - 1,77)	0,023
Tempo de uso de TARV	0,83 (0,21 - 3,26)	0,793	...	...
Aids	2,16 (0,48 - 9,72)	0,312	...	...
Linfócitos T CD4+	0,99 (0,99 - 1,00)	0,542	...	...

Grupo 1 = 59 mulheres infectadas pelo HIV; Grupo 2 = 73 mulheres não infectadas pelo HIV; OR = Odds ratio; IC = intervalo de confiança de 95%; TARV = terapia antirretroviral.

A classificação da infecção pelo HIV, tempo de seu diagnóstico, esquemas atuais e tempo de uso de terapia antirretroviral e presença de lipodistrofia das 59 mulheres de G1, que participaram do estudo, estão expressos na Tabela 6

Tabela 6 - Caracterização das 59 mulheres infectadas pelo HIV, quanto à classificação da doença, ao tempo de diagnóstico, esquemas e tempo de exposição à terapia antirretroviral e presença de lipodistrofia

Variáveis	N	%
Classificação da doença		
Aids	30	50,8
Infecção assintomática pelo HIV	29	49,2
Tempo de diagnóstico (anos)		
01 - 05	16	27,1
06 - 10	17	28,8
11 - 15	09	15,3
16 - 20	11	18,6
≥ 21	06	10,2
Esquemas de TARV*		
ITRN + IP	25	43,8
ITRN + ITRNN	32	56,2
Tempo da TARV (anos)*		
01 a 05	21	35,6
06 a 10	16	27,1
11 a 15	13	22,0
≥ 16	07	11,9
Lipodistrofia		
Presente	29	49,2
Ausente	30	50,8

N = número de mulheres portadoras de HIV/aids. TARV = terapia antirretroviral.

*Duas pacientes (3,4%) não estavam em uso de TARV. IP = inibidor de protease. ITRN = inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN = inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo

Apresentavam aids no momento da inclusão no estudo 50,8% das mulheres. O tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV variou de um a 27 anos, sendo que a maioria (55,9%) delas conhecia seu *status* sorológico há pelo menos 10 anos. Apenas duas (3,4%) mulheres eram virgens de terapia antirretroviral e, das que estavam em tratamento, 50 (84,7%) recebiam a medicação por período de um a 15 anos. A maioria (56,2%), à época da entrevista, fazia uso de esquemas com dois

inibidores da transcriptase reversa, análogos de nucleosídeo (ITRN) e um inibidor de transcriptase reversa, não análogo de nucleosídeo (ITRNN).

Os exames de contagens de linfócitos T CD4+ variaram de 99 a 1.549 cel/mm³, sendo a média de 601 e a mediana de 546, com desvio padrão de 302,91. Apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ acima de 200 cel/mm³, 91,5% das mulheres. A variação de quantificação de carga viral plasmática do HIV encontrada foi de menos de 50 (indetectável) a 45.000 cópias/ml, observando-se que 77,2% das mulheres em tratamento apresentavam-na abaixo do limite de detecção.

A presença de lipodistrofia foi clinicamente observada em 29 (49,2%) mulheres de G1 (Tabela 6). Em análise, por regressão logística, observou-se aumento de 9,3 vezes a chance de desenvolver lipodistrofia, após 10 anos de uso de TARV (IC 95% = 1,02 a 84,77).

Nas pacientes de G1, infectadas pelo HIV, não houve relação entre a substituição gordurosa e as contagens de linfócitos T CD4+ ($p = 0,542$). Quanto à quantificação de carga viral plasmática do HIV, não foi possível avaliar sua relação nas análises realizadas. Na análise de regressão logística também não foi encontrada associação entre lipodistrofia e substituição gordurosa mamária. Da mesma forma, não se encontrou associação entre a classificação da infecção pelo HIV, se assintomática ou aids, e substituição gordurosa mamária.

IV. Discussão

IV. Discussão

O tema desta pesquisa foi aventado devido à existência de lipodistrofia em portadores de infecção pelo HIV/aids, que estão em uso de terapia antirretroviral. Tal alteração corporal inclui aumento de volume mamário em mulheres. Além disso, não foram encontrados, na literatura, trabalhos que descrevessem a relação entre lipodistrofia, hipertrofia mamária ou alteração de densidade mamária em mulheres infectadas pelo HIV.

Neste estudo foram avaliadas 132 mulheres, com 35 anos ou mais de idade, com e sem infecção pelo HIV/aids, na tentativa de esclarecer se existe diferença na densidade mamária na comparação entre os dois grupos. Optou-se por antecipar a avaliação mamográfica para 35 anos, devido à inflamação sistêmica crônica que as mulheres infectadas apresentam. Além disso, diversos trabalhos relacionam a infecção pelo HIV com envelhecimento precoce do organismo [20–22], assim como com o surgimento de doenças crônicas [23] e outras alterações orgânicas em idades mais precoces do que na população geral.

Desde 1980 até junho de 2014, foram registrados, no Brasil, 491.747 (65,0%) casos de aids em homens e 265.251 (35,0%) em mulheres. Na população geral de 15 a 49 anos, estima-se que a prevalência de infecção pelo HIV seja de 0,6%, sendo 0,7% em homens e 0,4% em mulheres. A razão de sexo, homem:mulher, nas faixas etárias de 20 a 29 anos e de 30 a 39 anos foi de 2,2:1 e 1,9:1, respectivamente, com tendência significativa de aumento nos últimos 10 anos. A maior concentração dos

casos de aids no Brasil está entre os indivíduos com idades entre 25 e 39 anos, em ambos os sexos. Entre os homens, essa faixa etária corresponde a 54,0% e, entre as mulheres, a 50,3% do total de casos notificados desde 1980 [24].

No período de 1998 a 2014, no Brasil, foram notificados apenas os casos de aids e os de indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/mm³. A partir da Portaria nº 1.271, de 06 de junho de 2014, estabeleceu-se a notificação compulsória para todos os portadores da infecção pelo HIV.

No Brasil, em 2013, as taxas de detecção da infecção pelo HIV, de acordo com o sexo por 100 mil habitantes, foi de 26,9 homens e 14,1 mulheres [24]. Segundo o mais recente Boletim Epidemiológico de HIV – Aids, do Ministério da Saúde do Brasil [24], a taxa de detecção de aids no país tem apresentado estabilização nos últimos 10 anos, com média de 20,5 casos para cada 100 mil habitantes, independente do sexo, ocorrendo diminuição dessa taxa na região Sudeste, com média de 18,7 casos para cada 100 mil habitantes. O estado de São Paulo encontra-se atualmente com taxa de 18,0 casos por 100 mil habitantes.

No SAEI-DAM é realizado acompanhamento multiprofissional de pessoas que vivem com HIV/aids, a partir de 15 anos de idade, e o número de indivíduos atendidos no último ano, de abril de 2014 a abril de 2015, foi de 778, sendo que, desses, 283 (36,4%) são mulheres, com relação homem:mulher de 2,7:1, próximo das estatísticas nacionais.

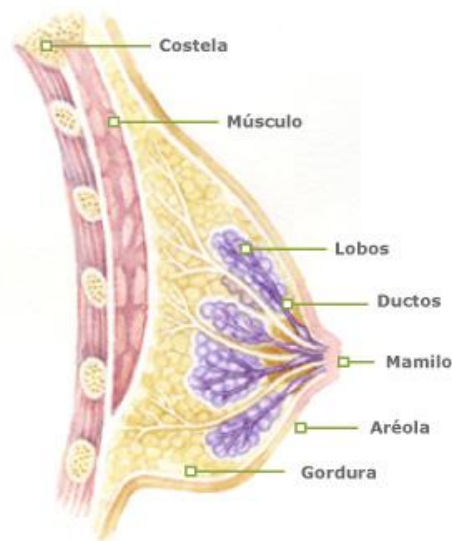
A população infectada pelo HIV, em 2013, no Brasil, apresentou distribuição heterogênea de acordo com raça, sendo 44,5% brancos, 44,3% pardos, 0,4% amarelos e 0,3% indígenas, sem distinção de sexo [24]. Há diferença, entretanto, em relação à raça negra, havendo maior proporção de mulheres (11,7%) do que de homens (9,7%) [24]. No presente estudo, que tratou apenas de mulheres, houve predomínio de brancas, tanto entre as infectadas, quanto entre as não infectadas, respectivamente, 71,2% e 72,6%, distribuição diferente da nacional. A justificativa, talvez, tenha sido por se utilizar o perfil de cor autorreferida, além do que, no estado de São Paulo, a população é predominantemente branca (63,9%), como demonstrado pelo Censo Brasileiro de 2010 [25].

Para este estudo sobre mamografias, buscaram-se as recomendações para indicação do exame, que é utilizado para rastreamento de câncer de mama, que variam de acordo com o país. Segundo a OMS, o exame deve ser realizado com objetivo de diminuir a mortalidade, porém não há referência sobre determinada faixa etária. No entanto, o Ministério da Saúde do Brasil indicava realização de mamografias de rastreamento para mulheres na faixa dos 45 a 69 anos, até 2013, quando a Portaria MS/GM nº 1253 e a Nota Técnica Conjunta sobre o Rastreamento de Câncer de Mama foram publicadas, recomendando o exame a partir de 50 anos de idade, com repetição a cada dois anos, independentemente de haver ou não familiares com diagnóstico de câncer de mama [26-28].

A inflamação sistêmica crônica nos portadores do HIV, que ocorre pela replicação viral persistente e residual, apesar do uso da TARV, tem sido relacionada ao envelhecimento precoce [6 – 9]. Hearps et al. [29] mostraram que homens jovens

infectados pelo HIV apresentam ativação da imunidade inata, semelhante à de indivíduos não infectados pelo HIV, 30 anos mais velhos [22, 29]. Além disso, estudos de revisão têm demonstrado que esses indivíduos apresentam 15 anos a mais na idade coronariana, pelo escore de calcificação da artéria coronária [30, 31]. Estudos sobre envelhecimento precoce em portadores de HIV comprovam aumento, em média, de 10 anos em sua idade cronológica, relacionado a fatores diversos, tais como uso prolongado da TARV, inflamação sistêmica crônica e lipodistrofia [20, 23, 29-31]. Esses aspectos justificaram a inclusão de mulheres a partir dos 35 anos no presente estudo, para tentar identificar se esse envelhecimento também atinge o tecido mamário. Talvez essa seja uma possibilidade de obtenção de um marcador de envelhecimento nas mulheres, com isso modificando a idade para indicação de mamografia em portadoras de HIV.

Na mamografia podem-se observar tecido celular subcutâneo, aréolas, linfonodos intramamários ou axilares, calcificações, densidade do tecido mamário, nódulos, ou qualquer outra alteração mamária. A alteração de densidade mamária escolhida como objetivo deste estudo foi a lipossustituição, que é o aumento da proporção de tecido gorduroso que substitui o tecido fibroglandular. Dessa forma, dados de literatura descrevem inúmeros fatores de risco relacionados a esse aspecto, tais como idade mais avançada, número de gestações, anatomia da mama, peso corpóreo ou índice de massa corporal, ciclo hormonal e quantidade de hormônios sexuais na pós – menopausa [12,17, 26, 32, 33]. Isso é explicado, pois existe uma variação anatômica e histológica da mama, que ocorre durante todo o período de vida da mulher. A figura 4 apresenta a anatomia normal da mama.

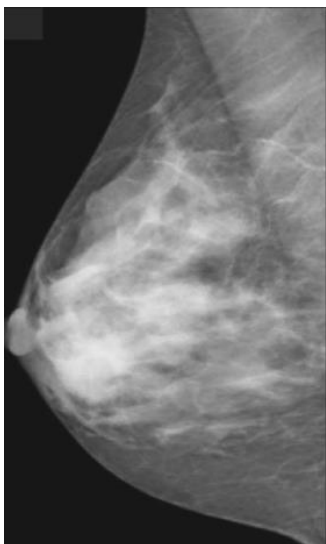
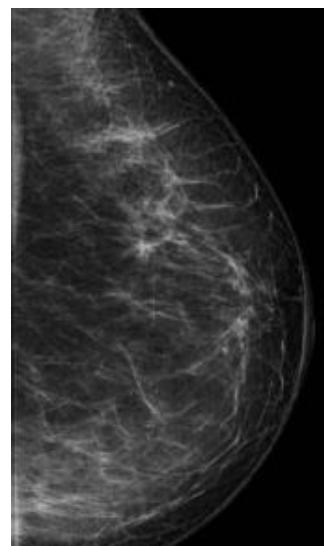


Fonte: imagem da internet

Figura 4 - Anatomia normal da mama

A mama jovem é rica em tecido glandular e fibroso e pobre em gordura, na proporção de 90:10. Na maturidade, ocorre atrofia lenta e gradual do tecido conjuntivo e do componente glandular, com afinamento das trabéculas e substituição por tecido adiposo. Esse processo é chamado lipossustituição.

A mama normal da mulher jovem é radiopaca, devido ao fato de ser composta basicamente por tecido fibroglandular (Figura 5). Esse tecido é um material denso, limitando a acurácia da mamografia para rastreamento de câncer de mama. Após a lactação e ou aumento da idade, o tecido glandular é substituído, progressivamente, por tecido gorduroso (Figura 6), que é radiotransparente, servindo, assim, de contraste natural, facilitando a percepção de lesões. A maturação completa da mama ocorre após uma gestação seguida da lactação [10, 28].

Figura 5 - Mama densa**Figura 6 - Mama lipossubstituída**

Fonte: imagem mamográfica digitalizada disponível na internet

De acordo com a hipótese de que a lipodistrofia entre as mulheres infectadas pelo HIV aumentaria o volume de suas mamas, isso poderia ser explicado pelas alterações metabólicas, de origem multifatorial, como toxicidade das drogas, disfunção mitocondrial, inflamação sistêmica crônica e acúmulo de tecido gorduroso. Assim, esperar-se-ia maior proporção de mulheres com substituição gordurosa no grupo de infectadas em comparação ao grupo HIV negativo.

De fato, no presente estudo, quando as mulheres foram separadas de acordo com as faixas etárias e, após análise por regressão logística, foram encontradas diferenças entre os dois grupos, em relação à presença de lipossustituição mamária. Assim, ocorreu maior proporção de mulheres com lipossustituição nas faixas etárias mais jovens entre as infectadas, quando comparadas com as não

infectadas. Esse achado não foi o mesmo quando se comparou apenas a presença ou não da soropositividade ao HIV, independente das faixas etárias. O encontro da lipossustituição mamária em mulheres mais jovens talvez seja explicado pela influência da própria infecção crônica, ou pela ação dos antirretrovirais, que eram usados por todas, exceto duas, sem distinção das classes ITRNN ou IP e, finalmente, pelo envelhecimento precoce descrito nesses indivíduos em outros estudos [17, 23-26, 32, 33].

Em relação à densidade mamária, no entanto, não se encontraram dados na literatura que permitissem sua comparação com os resultados do presente estudo.

Como fatores clínicos que pudessem se associar às alterações de densidade mamária, no presente estudo foram avaliados idade, número de gestações, uso de terapia hormonal e estar ou não na menopausa. Apenas o número de gestações, no grupo de mulheres não infectadas pelo HIV, foi encontrado como fator associado, mostrando chance 1,36 vez maior de apresentar lipossustituição.

Sabe-se que a lipossustituição ocorre, principalmente, após a lactação e não apenas após a gestação [10, 28, 29]. No entanto, esse aspecto não foi avaliado no presente estudo, tendo em vista que as portadoras do HIV não amamentam seus filhos. Ainda assim, essas mulheres apresentaram lipossustituição em idades mais precoces.

Em relação ao uso de TARV, no presente estudo, 25 (43,8%) mulheres estavam em uso de ITRN + IP e 32 (56,2%), em uso de ITRN + ITRNN. Não se observou relação direta de causa e efeito entre o uso de TARV ou lipodistrofia, com

a presença de liposs substituição. Porém, o uso de TARV há mais de 10 anos foi um fator de risco, aumentando em 9,3 vezes a chance de desenvolver lipodistrofia, corroborando sua relação com o maior tempo de exposição aos medicamentos [8, 9, 34-36].

Na avaliação das mulheres que vivem com HIV/aids, acompanhadas no SAEI-DAM, foram encontradas 29 (49,2%) com queixa ou diagnóstico de lipodistrofia feito pelo médico assistente. Até o momento, não existe consenso sobre a forma mais adequada de diagnosticar a lipodistrofia e, ainda hoje, baseia-se no relato do paciente associado à avaliação médica. Pode-se lançar mão de exames de tomografia computadorizada para diagnóstico da lipodistrofia, o que não tem sido utilizado na rotina do atendimento desses doentes. Fora do contexto da infecção pelo HIV, a lipodistrofia é um evento muito raro e está associado a defeitos genéticos ou alterações imunológicas [37–39].

A síndrome lipodistrófica do HIV foi oficialmente descrita pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1997, nos EUA. Inicialmente foi denominada de “*Crixbelly*”, pois os primeiros casos de redistribuição da gordura corporal foram observados após a utilização do Crixivan[®], nome comercial do indinavir, primeiro medicamento da classe dos inibidores da protease (IP) a ser liberado para uso clínico. A associação entre o uso de indinavir e redistribuição anormal da gordura corporal foi descrita em 1998, com o emprego de tomografia computadorizada demonstrando o aumento da gordura visceral nesses indivíduos. Com o surgimento de novos IP, concluiu-se que a redistribuição da gordura corporal não era um efeito exclusivo do indinavir, sendo essa denominação abandonada. Alguns sinônimos são usados para

se referir à lipodistrofia, tais como síndrome da redistribuição da gordura corporal, síndrome lipodistrófica do HIV, síndrome metabólica associada à terapia antirretroviral ou, mais recentemente, lipodistrofia dislipidêmica associada ao HIV/HAART [8].

Sabe-se que indivíduos que receberam exclusivamente tratamento com ITRN ou em combinação com um ITRNN também apresentam lipodistrofia, mas, ainda hoje, acredita-se que os que recebem IP apresentam risco maior de desenvolvê-la, assim como aceleram a progressão da mesma. Em relação ao uso de TARV, no presente estudo, 32 (56,2%) das mulheres estavam em uso de ITRNN e 25 (43,8%), de IP. Tal fato se deve à recomendação brasileira [40] de uso preferencial de ITRNN para primeiro esquema terapêutico, apresentando apenas duas drogas disponíveis, a nevirapina e o efavirenz e uma terceira droga liberada apenas para uso em terapia de resgate, a etravirina. Esquemas com IP estão indicados como alternativa, em casos de intolerância ou reações adversas aos ITRNN. Nas mulheres, aqui estudadas, não se definiu se o esquema em uso, no momento da inclusão no estudo, era o primeiro ou de resgate.

No presente estudo, não se investigaram as causas da lipodistrofia, mas somente as possíveis alterações no tecido mamário. Dessa forma, 49,2% do total de mulheres infectadas pelo HIV apresentavam lipodistrofia e, na avaliação de densidade mamária, houve maior proporção de lipossustituição mamária naquelas da mesma faixa etária, quando se comparou com o grupo soronegativo para HIV. Sendo a lipodistrofia evento raro na população geral, não se estudou sua presença no grupo de mulheres não infectadas.

Ainda não se conhece bem até que ponto as alterações metabólicas e morfológicas estão relacionadas à lipodistrofia, pois não aparecem necessariamente juntas [37, 41, 42]. As principais alterações metabólicas descritas são a hipertrigliceridemia, isolada ou associada à hipercolesterolemia, e resistência insulínica, com ou sem diabetes [6, 7, 37].

A lipodistrofia é chamada de “a nova cara da aids”, que leva a alterações psicossociais e estigmatizantes, com consequente diminuição da autoestima e da qualidade de vida dos portadores do HIV. Recentemente, Martínez et al. [37] descreveram alterações hormonais provenientes do próprio tecido adiposo, em relação à produção de leptina, associada à quantidade de gordura, e adiponectina, associada à distribuição do tecido adiposo. Esses mesmos autores acreditam que fatores genéticos e dependentes do hospedeiro, tais como o ambiente, dieta e exercício físico possam exercer influência sobre o risco de lipodistrofia. Por isso, ela é considerada de causa multifatorial.

Atualmente, existem alguns centros reparadores que utilizam o metacrilato (PMMA) para preenchimento do local mais frequentemente acometido pela hipoatrofia, que é a face. Mesmo outros procedimentos por cirurgia plástica reparadora podem ser realizados para hipertrofia, como na giba ou “corcova de búfalo” e abdome, além de implantação de prótese glútea, por exemplo. No SAEI-DAM, os pacientes são questionados quanto à presença de alterações corporais durante a TARV e o desejo de correção por cirurgia plástica, cujo serviço funciona no mesmo local.

Aproveitando a categorização BIRADS avaliada pelos exames mamográficos, verificou-se que o uso de TARV por até cinco anos associou-se a maior índice de BIRADS. Já na lipossustituição mamária, não houve interferência das variáveis apresentar ou não aids, número de linfócitos T CD4+, quantificação da carga viral e o tempo de uso de TARV.

A ausência de estudos referentes à densidade mamária, como marcador de envelhecimento em portadoras do HIV, dificultou comparações e melhores avaliações dessa casuística, o que indica necessidade de novas pesquisas.

V. Conclusões

V. Conclusões

As conclusões deste estudo foram:

- 1) em 83,1% das mulheres infectadas pelo HIV, foi encontrado algum grau de lipossustituição mamária;
- 2) as mulheres portadoras de HIV/aids apresentaram lipossustituição mamária em idades mais precoces, quando comparadas às não infectadas pelo vírus;
- 3) a lipossustituição mamária não teve relação com o número de gestações, lipodistrofia, ter ou não infecção assintomática pelo HIV e tempo de exposição à terapia antirretroviral;
- 4) a lipossustituição mamária não teve relação com contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral plasmática do HIV.

Sugere-se que a realização de exames mamográficos para mulheres infectadas pelo HIV em idades mais jovens poderia indicar sinal de envelhecimento precoce. Para tanto, estudos de avaliação custo-benefício com maior casuística são necessários.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. WHO [Internet]. Geneva: World Health Organization. Atualizada em 2014. Acesso em junho de 2014. Disponível em <http://www.who.int/gho/hiv/en/>
- [2]. Costin, JM. Cytopathic Mechanisms of HIV-1. *Virology* 2007. Oct. 18; 4:100
- [3]. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde. Aids no Brasil. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [Acesso 14 Jun 2014]. Disponível em: www.aids.gov.br
- [4]. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 1987 Jul 23; 317:185-91
- [5]. Estudo SMART: Clinical Trials Gov. Identifier: NCT00027352
- [6]. Paula AA, Falcão MCN, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Reviews* 2013 Dec 10:32
- [7]. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2010 Jun, 15; 1788–95
- [8]. Valente AMM, Reis AF, Machado DM, et al. Alterações Metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005 Dez; 49 (6): 873 – 881.

- [9]. Leclercq P, Goujard C, Duracinsky M, et al. High Prevalence and Impact on the Quality of Life of Facial Lipoatrophy and Abnormalities in Fat Tissue Distribution in HIV - Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2013 Feb 25; 29 (5):761-68.
- [10]. Kopans, D.B. *Imagem da mama*. 2º edição. Rio de Janeiro. Revinter, Editora Médica Científica LTDA. 2000
- [11]. Becquart P, Chomont N, Roques P, et al. Compartmentalization of HIV-1 between breast milk and blood of HIV-infected mothers. *Virology* 2002 Aug 15; 300:109-117
- [12]. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, et al. Human Immunodeficiency Virus Load in Breast Milk, Mastitis, and Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type. *J Infect Dis.* 1999 Jul;180 (1):93-98.
- [13]. Chala LF, Barros, N. Avaliação das mamas com métodos de imagem. *Radiol Bras*, Jan./Feb. 2007; 40(1):IV–VI
- [14]. Bianco SR, Gurgel RL, Tavares MA. Radiological aspects of primary tuberculosis in the breast: a case report and review of the literature. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2009 Mar-Apr;42(2):203-5
- [15]. Silva ER, Cavalcante EF, Gomes EF, et al. Primary tuberculosis of the breast. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002 May; 24 (4): 241 – 246.
- [16]. Oluwole SF, Ali AO, Shafae Z, Depaz HA. Breast Cancer in Women With HIV/AIDS: Report of Five Cases With a Review of the Literature. *J Surg Oncol* 2005 Jan 1;89(1):23-7.

- [17]. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and Combined Effects of Age, Breast Density, and Hormone Replacement Therapy Use on the Accuracy of Screening Mammography. *Ann Intern Med*. 2003 Feb 4;138 (3):168-175.
- [18]. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Classification System for HIV Infection [Internet]. Atlanta: CDC; 2014 [acesso 15 Jul 2014]. Disponível em: <http://aidsetc.org/guide/hiv-classification-cdc-and-who-staging-systems>
- [19]. American College of Radiology [Internet]. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (ACR BI-RADS® Atlas). Atualizado em 2013. Acesso em junho 2013. Disponível em <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/BIRADS>
- [20]. Deeks SG. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annu. Rev. Med* 2011; 62:141-55.
- [21]. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High KP. Is HIV a Model of Accelerated or Accentuated Aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013 Oct 24; 1-10.
- [22]. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, et al. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. *PLoS Pathog*, May 2014;10(5):1-15.
- [23]. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet HIV*. 2013 Oct 21; 382(9903):1525–33. Disponível em [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61809-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61809-7)

- [24]. Cunha ARC, Dresch DSM, Pereira GFM, Taniguchi LFB, Moreira MBR, Meireles MV, et al. Boletim Epidemiológico - Aids e DST Ano III - nº 1 - 27ª à 52ª semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2013 Ano III - nº 1 - 01ª à 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2014. Ministério da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; 2013. Última atualização em 2013. Acessado em junho de 2015. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pagina/2010/36374>
- [25]. [Internet] Brasília. Censo Brasileiro 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Acesso em maio de 2015. Disponível em <http://www.ibge.gov.br>
- [26]. Figueira RNM, Santos AI, Camargo ME, Koch HA. Fatores que influenciam o padrão radiológico de densidade das mamas. Radiol Bras 2003 Sept./Oct; 26(5):287-291
- [27]. Instituto Nacional de Câncer. Recomendações do exame de mamografia [Internet] Brasília: Ministério da Saúde; 2014 Acessado em junho 2015. Disponível em: www.inca.gov.br
- [28]. Macchettill A.H.; Maranall H.R.C., Densidade mamográfica como fator de risco para o câncer de mama. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007 Out 29(10):493-496
- [29]. Hearps AC, Maisa A, Chung WJ, et al. HIV infection induces age-related changes to monocytes and innate immune activation in young men that persist despite combination antiretroviral therapy. AIDS. 2012 Apr 24; 26: 843-853.

- [30]. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2007 Jul;92(7):2506-12
- [31]. Guaraldi G, Zona S, Alexopoulos N, et al. Coronary aging in HIV infected patients. *Clin. Infect. Dis.* 2009 Dec 1;49(11):1756-62.
- [32]. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and Combined Effects of Age, Breast Density, and Hormone Replacement Therapy Use on the Accuracy of Screening Mammography. *Ann Intern Med*, 2003 Feb 4;138(3):168-75.
- [33]. Schnatz PF, Rotter MA, Hadley S, et al. Hormonal therapy is associated with a lower prevalence of breast arterial calcification on mammography. *Maturitas.* 2007 Jun 20;57(2):154-60
- [34]. Save M, Raffi F, Capeau J, et al. Factors Related to Lipodystrophy and Metabolic Alterations in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2002 May 15; 34(10):1396-405
- [35]. Miller J, Carr A, Smith D, et al. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS.* 2000 Oct 20;1(15):2406-2407
- [36]. Waal 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* 2013 May 28;8(5): e63623

- [37]. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral [Internet]. Madrid. GeSIDA. Documentos de consenso de GeSIDA sobre terapia antirretroviral y enfermedades asociadas al VIH. Atualizada em Janeiro 2015. Acesso em junho 2015. Disponível em <http://www.gesida-seimc.org/>
- [38]. Joffe BI, Panz VR, Raal FJ. From lipodystrophy syndromes to diabetes mellitus. *The Lancet*. 2001 May 5; 357:1379-80.
- [39]. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med*. 2000 Feb;108(2):143-52
- [40]. [Internet] Brasília: Ministério da Saúde – Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2013. Disponível em www.aids.gov.br
- [41]. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Jan 1;23(1):35-43
- [42]. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999 Mar 11;13(4):465-71.

Apêndice A

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM
TRABALHO CIENTÍFICO**

Convidamos a senhora para participar da pesquisa após ter sido informada sobre o estudo “**Alterações mamárias e câncer de mama em mulheres que vivem com HIV**” com o objetivo de estudar um grupo de mulheres atendidas no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia (SAEI) “Domingos Alves Meira”, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP e comparar a um grupo controle de mulheres soronegativas para o HIV.

Portanto eu, _____ **concordo** em participar do mesmo, respondendo às questões da entrevista e submetendo-me ao exame de mamografia bilateral a fim de contribuir com a pesquisa. Estou ciente de que o estudo é de responsabilidade da mestrandia Dra. Mônica Bannwart Mendes, com colaboração do Dr. Marcus Guazzelli M. de Oliveira e do Dr. Alexandre Naime Barbosa e sob orientação da Profa. Dra. Lenice do Rosário de Souza, do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem e de que as informações serão utilizadas, exclusivamente, pelos pesquisadores supracitados, que manterão sigilo sobre minha identidade e que os mesmos estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas e que **posso retirar este meu consentimento a qualquer hora sem prejuízo do meu atendimento médico**, firmo meu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**. Lembrando que este termo deve ser lido e assinado em 2 vias, sendo que uma via ficará sob posse dos pesquisadores e a outra será entregue à senhora. Em caso de dúvida adicional, sei que poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, através do fone: (14) 3880-1608/3880-1609 ou com os próprios pesquisadores.

Botucatu, _____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do paciente



Dra. Mônica Bannwart Mendes – Médica Infectologista – CRM/SP 120.176
Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”, Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Tel: (14) 3811 – 6537

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM
TRABALHO CIENTÍFICO – com testagem sorológica**

Convidamos a senhora para participar da pesquisa “**Alterações mamárias e câncer de mama em mulheres que vivem com HIV**”, com objetivo de avaliar um grupo de mulheres atendidas no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia (SAEI) “Domingos Alves Meira”, Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP e comparar a um grupo controle de mulheres soronegativas para o HIV.

Portanto eu, _____ **concordo** em participar do estudo, respondendo às questões da entrevista e submetendo-me ao exame de mamografia bilateral e à testagem sorológica para HIV através de coleta de uma gota de sangue digital para realização de teste rápido de HIV que será realizada pela Dra. Mônica B. Mendes ou pela Bióloga Mestranda Karen I. Taska, a fim de contribuir com a pesquisa. Fui esclarecida pela pesquisadora, quanto às possibilidades de resultados (positivo, inconclusivo e falso-positivo) do teste e de seus significados, ou seja, sendo positivo serei encaminhada para nova testagem no SAEI. Se o resultado for negativo, tenho certeza de que o teste tem sensibilidade alta e detecta uma infecção que tenha ocorrido há mais de 30 dias. Esse teste, porém, não detecta infecção recente, ou seja, aquela que tenha ocorrido há poucos dias ou semanas. Estou ciente de que o estudo é de responsabilidade da mestranda Dra. Mônica B. Mendes, com colaboração do Dr. Marcus G. M. de Oliveira e do Dr. Alexandre N. Barbosa e sob orientação da Profa. Dra. Lenice do R. de Souza, do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem e de que as informações obtidas serão utilizadas, exclusivamente, pelos pesquisadores supracitados, que manterão sigilo sobre minha identidade e que os mesmos estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas e que **posso retirar este meu consentimento a qualquer hora sem prejuízo do meu atendimento médico**, firmo meu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**. Lembrando que este termo dever ser lido e assinado em 2 vias, sendo que uma via ficará sob posse dos pesquisadores e a outra será entregue à senhora. Em caso de dúvida adicional, sei que poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, através do fone: (14) 3880-1608/3880-1609 ou com os próprios pesquisadores.

Botucatu, _____ de _____ de 20__.

Assinatura do paciente

Dra. Mônica Bannwart Mendes – Médica Infectologista – CRM/SP 120.176
Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”, Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Tel: (14) 3811 - 6537



Apêndice B

Ficha de Pesquisa Clínica

Nome: _____ HIV: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Idade ao exame: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Cor / Raça: () Branca () Negra () Parda

() Amarela () Indígena

Naturalidade: _____

Cidade em que mora: _____

Data ou idade do início da menstruação: _____

Ainda menstrua? () Sim () Não

Data da última menstruação: _____

Tem filhos? () Sim () Não Quantos filhos: _____

Quando foi a última gravidez? _____

Já fez alguma cirurgia de mama? () Sim () Não

Com que idade? _____

Qual o motivo da cirurgia? _____

Costuma ter dores nas mamas? () Sim () Não

Na sua família alguém já fez cirurgia na mama?

() Sim () Não () Não sei

Quantas pessoas? _____

Qual o grau de parentesco? _____

Qual o motivo da cirurgia de mama? _____

Na sua família alguém já teve câncer de mama?

() Sim () Não () Não sei

Quantas pessoas? _____

Com que idade? _____

Qual o grau de parentesco? _____

Ficha de Pesquisa - continuação

Na sua família alguém já teve câncer de ovário?

() Sim () Não () Não sei

Quantas pessoas? _____

Com que idade? _____

Qual o grau de parentesco? _____

Toma algum remédio? Quais? _____

Você fuma? () Sim () Não

Desde que idade? _____

Quantos maços por dia? _____

Faz uso de bebida alcoólica? () Sim () Não

Em que quantidade? _____

Quantas vezes por semana? _____

Costuma ingerir carnes gordurosas? () Sim () Não

Quantas vezes por semana?

Para pesquisador:

Sorologia anti-HIV reagente desde: _____

Em uso de TARV? () Sim () Não

Qual?

Quando iniciou a TARV: _____

Último CD4: ____ / ____ / ____

Última Carga viral: ____ / ____ / ____

Ficou indetectável alguma vez? () Sim () Não

Apêndice C

Versão em língua inglesa do artigo enviado para publicação

BREAST DENSITY ASSESSMENT IN WOMEN LIVING WITH HIV/AIDS

Mendes, M.B.^a, Oliveira, M.G.M.^b, Rososchansky, J^b, Barbosa, A.N.^a, Tasca, K.I.^a,
Camargo, C.C.^a, Souza, L.R.^a

INSTITUTIONAL AFFILIATION OF THE AUTHORS:

- a) Department of Tropical Diseases and Imaging Diagnosis of the Botucatu Medical School - Univ Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).
- b) Botucatu Breast Diseases Center.

CONTACT INFORMATION FOR THE CORRESPONDING AUTHOR: Mônica Bannwart Mendes, Department of Tropical Diseases and Imaging Diagnosis of the Botucatu Medical School - Univ Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP). *Mailing address:* Rodovia Antônio Butignoli, Distrito de Rubião Junior, s/n, CEP 18618-970, Botucatu - São Paulo – Brazil. *Telephone and fax number* +551438116212. *E-mail address:* monicabmendes@yahoo.com.br

KEY WORDS: breast density, HIV, AIDS, antiretroviral therapy, lipodystrophy, breast fatty replacement.

ABSTRACT

Background: Despite viral replication control, the chronic use of antiretroviral drugs leads to several changes in HIV carriers, among which are lipodystrophy and premature aging. The objectives were to evaluate mammographic density in women older than 35 years living with HIV/AIDS and relate breast density to age, time of exposure to antiretroviral therapy (cART), CD4 + T lymphocyte count, HIV viral load and the presence of lipodystrophy with incidence of breast fatty replacement (BFR).

Methods: Observational cohort of women divided into two groups: G1, comprising 59 HIV-infected individuals and G2, consisting of 73 uninfected women, all aged 35 to 72 years. The following variables were studied: age at the moment of the interview, at menarche, at the last pregnancy and at menopause; use of hormones; breast pain; previous history of breast surgery and family history of breast or ovarian cancer. **Results:** BFR differences were observed between the groups when they were analyzed by age ranges, from 35 to 40 years ($p=0.002$) and from 41 to 45 years ($p=0.041$), with a higher proportion in G1 and in G2 at the age ranges of 51 to 55 years ($p=0.046$) and 56 to 60 years ($p=0.005$). The chance of lipodystrophy was 9.3-fold greater after 10 years of cART use, and it occurred in 29 (49.2%) women in G1. **Conclusions:** women with HIV/AIDS showed BFR at earlier ages when compared to uninfected women, and no relation to the number of pregnancies, lipodystrophy, having AIDS or asymptomatic infection or CD4 + T lymphocyte count was found.

INTRODUCTION

After the introduction of combination antiretroviral therapy (cART), increased survival with consequent prognosis improvement and decreased mortality of individuals with HIV was observed. However, despite good viral replication control, the chronic use of antiretroviral drugs leads to serious adverse effects, such as metabolic alterations (obesity, osteopenia, insulin resistance, diabetes and dyslipidemia), systemic arterial hypertension, cardiovascular diseases and lipodystrophy [1, 2]. The incidence of such metabolic alterations varies from 11.2% to 45.4% and also occurs due to drug interactions [2 - 6].

Lipodystrophy is one of the most striking factors due to the progressive alterations that it causes to body aesthetics. Women with lipodystrophy lose their typical female silhouette [1, 2, 7, 8], and their major risk factor is the time of exposure to cART. Such alteration can be very intense, and it is observed on the individual's whole body. It includes lipoatrophy of the face, which is more predominant on the inframalar regions, of the gluteal regions and of the lower and upper limbs; increase in waist circumference, in the cervical-dorsal region (buffalo hump) and in the breasts, and its relation to age or genetic factors is not known [7, 8]. There are no specific studies on HIV-positive women describing lipodystrophy-related breast alterations; however, it is known that they result from the accumulation of fatty tissue. Subcutaneous fat shows contiguity with the fat found between glandular structures, and they cannot be differentiated [9]. Breast fatty replacement (BFR) can be viewed by means of mammography and breast density assessment.

The physiopathological mechanism of lipodystrophy is described as a multifactor, including mitochondrial toxicity with lactic acidosis, hormonal dysfunctions, pro-inflammatory markers disorders and alteration in stem-cell differentiation, caused by the chronic systemic inflammation in HIV carriers associated, or not, with prolonged cART use. The thymidine-analogue reverse transcriptase derivatives (NRTI) and protease inhibitors (PI) cause more lipodystrophy when compared to other antiretroviral drugs [1, 2, 7, 8].

No breast density data, whether concerning the general population or HIV-infected individuals, were found in the literature, which aroused our interest in developing this study, given the fact that most papers evaluate the alterations related to breast cancer screening.

Therefore, this study aimed at evaluating breast density in women older than 35 years living with HIV or AIDS and at comparing them to uninfected individuals. It also aimed at identifying whether breast density differences exist in relation to age, time of exposure to cART, CD4+ T lymphocyte count and plasma HIV viral load quantification (VL), and whether the presence of lipodystrophy increases the incidence of BFR.

MATERIAL AND METHODS

This study project was approved by the Research Ethics Committee of the Botucatu Medical School - Univ Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) in 2011, and the investigation was performed with financial support from the Botucatu Health Department, São Paulo Research Foundation - FAPESP and

the company Boehringer-Ingelheim™ - Brazil. Nevertheless, there was no conflict of interest and nor were ethical principles disregarded during its development.

The study was conducted from January 2012 to December 2014 by means of an observational cohort with random and convenience sampling. The minimum sample size was calculated with basis on both the number of women with HIV/AIDS followed up at a reference regional health care facility by the Specialized Infectology Outpatient Services “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM) and on the prevalence of mammograms with altered results at the Botucatu Breast Diseases Center (CDM), which is 30.0%, regardless of the women’s serological condition. Both study sites are located in São Paulo state – Brazil.

One hundred and seventy-five women were selected; however, 43 were excluded due to incomplete personal information or for having failed to undergo mammography screening. Therefore, 132 participants were included, of whom 59 were infected and 73 were uninfected with HIV/AIDS. Their ages ranged from 35 to 72 years, and they were divided into two groups: Group 1 (G1), consisting of 59 women infected with HIV/AIDS and Group 2 (G2), comprising 73 women uninfected with HIV.

The inclusion criteria, which were common to both groups, consisted of: being 35 years old or older, not being pregnant, not showing a history of breast neoplasia and signature of the Informed Consent Form (ICF). For G1, the additional inclusion criteria were serological confirmation of HIV infection and regular medical follow-up at SAEI-DAM. Contrarily, for G2, the women should confirmedly show negative HIV serology at the moment of the interview.

The variables studied were age at the moment of the interview, at menarche, at the last pregnancy and at menopause; use of hormones; previous history of breast surgery or breast pain; family history of breast or ovarian cancer; smoking and alcoholism. Menopause was considered in women older than 55 years, as used in a study performed by Carney et al [10].

For G1, patient chart information was reviewed as regards the time of HIV diagnosis and of exposure to cART, the presence of lipodystrophy, classification of HIV infection, current cART use, CD4+ T lymphocyte count and VL. The presence or the absence of lipodystrophy was characterized by medical examination associated with the patients' complaints, as used by Leclercq et al. [8] in their study performed in 2013. Classification of the disease as asymptomatic HIV carrier or AIDS followed the recommendations by the Centers for Disease Control and Prevention, in the United States [11].

The serological tests of G1 participants were conducted by the Botucatu Blood Center Serology Laboratory of UNESP University Hospital, according to the flow diagrams for serological diagnosis of HIV infection established by the Brazilian Health Department [12]. The serological methods performed were immunoenzymatic assay (ELISA) for screening and indirect immunofluorescence or immunoblot for diagnostic confirmation.

CD4+ T lymphocyte counts were performed by flow cytometry and their results were expressed in absolute numbers of cells per cubic millimeter. VL was quantified by the branched-DNA (b-DNA) method, which, until mid-2013, showed a lower detection threshold of 50 RNA copies per millimeter of plasma and, then, began to be performed by the real-time polymerase chain reaction method (qPCR or real-time PCR) with a lower detection threshold of 40 copies/ml. For the study, such

counts were considered with a maximum interval of three months prior to or after performance of the mammography test.

At the moment of the interview, the participants in G2 were then serologically tested by the rapid immunochromatographic test (RT) method at CDM on the same day when mammography was performed. All the women were advised as to the possible results of RT and their implications. The whole procedure was performed in the presence of the participants, and the result was immediately informed to them. An RT kit was used for such test and whenever diagnostic confirmation or clarification were required in case of doubt regarding the first RT, a second RT was performed using a different methodology.

Each participant in G2 was firstly tested by the Dual Path Platform Rapid Test (*TR DPP[®] HIV 1/2 - Bio-Manguinhos[®]*) with 100.0% sensitivity, a 95% CI ranging from 99.7% to 100.0%, and 99.9% specificity with a 95.0% CI ranging from 99.6% to 99.9%. For confirmation of results, the RT kit *HIV-1/2 Ag/AC Combo*, which was branded by *Alere Determine[™]* and contained recombinant HIV-1/2 antigens and synthetic peptides, anti-p24 antibodies and avidin, was used, and it showed 100.0% sensitivity and specificity from 98.9% to 100.0%, on the antibody testing line, and from 99.5% to 100.0%, on the antigen line.

All the mammograms, one for each studied woman, were performed at CDM, without unnecessary exposure to radiation and on the same mammography device consisting of a high-frequency or three-phase generator with a tube designed for mammography and featuring a beryllium window, a molybdenum filter, a voltage scale for 1-kV enhancements, a firm compression device and an adjustable diaphragm. The mammography tests were double checked by specialists using the

blinding method. Reports were written by following the BI-RADS® (Breast Image Reporting and Data System) [13] standardized categorization system.

As regards fatty replacement or breast density assessment, the classification also followed the BI-RADS criteria: almost entirely or predominantly fatty breasts, partly fatty breasts, heterogeneously dense breasts and extremely dense breasts, when they showed an amount of mammary fibroglandular tissue that was, respectively, smaller than 25.0%, from 25.0% to 50.0%, from 51.0% to 75.0% and larger than 75.0% [13].

Statistical analysis: Descriptive measurements (mean, median and standard deviation) were calculated for quantitative variables (participants' ages at the first and last menstrual periods and at the last pregnancy, CD4+ T lymphocyte count and number of pregnancies) for all subjects and stratified per group. As regards categorized variables (time of HIV infection and cART use, VL), frequencies and percentages were obtained. The associations between them and the groups were made by means of a contingency table by applying the χ^2 test. By considering the BI-RADS categorization and breast density, as an outcome, a logistic-regression model was fitted, including variables lipodystrophy, time of HIV diagnosis, time of cART use, number of pregnancies, age and CD4+ T lymphocyte count as explanatory for each group. All the analyses were performed by software SAS for Windows, version 9.3. It was accepted as significant when $p \leq 0.05$, with 95.0% reliability (CI 95%) and a 10.0% margin of error.

RESULTS

G1, which comprised 59 women with HIV/AIDS, showed ages from 35 to 72 years, with a median of 45 and a mean of 46.32 (± 8.15) years; G2 consisted of 73 women who were uninfected with HIV, at ages from 37 to 69 years, with a median of 55 and a mean of 54.44 (± 7.79) years. As shown in Table 1, there was a difference between the groups in relation to the age ranges with a predominance of younger women in G1 ($G1 \neq G2$, $p < 0.0001$).

As regards self-reported skin color, the women in G1 were divided into 42 (71.2%) white, nine (15.2%) *pardo* (brown) and eight (13.6%) black individuals, whereas those in G2 were, respectively, 53 (72.6%), 11 (15.1%) and seven (9.6%), in addition to two (2.7%) yellow women. Therefore, no difference was observed between the groups (Table I).

In G1, menarche varied from nine to 18 years, and in G2, from eight to 18 years, with a median of 13 years for both groups (Table II). In G1, 48 (81.3%) women were at their fertile age; only two used oral hormonal contraceptives and one used isoflavone. In G2, 35 (47.9%) women were at their fertile age, and none used hormonal contraceptives; two were using tibolone as hormone replacement therapy. The age range at which the last pregnancy occurred varied from 17 to 42 years and from 20 to 48 years for G1 and G2, respectively.

Table I: Distribution of the 132 women, according to study groups, age range and skin color.

Variables	Group 1 ^a		Group 2 ^b		<i>p</i> value
	n ^c	%	n ^c	%	
Age Range					
35 to 40	17	28.8	05	6.8	0.002
41 to 45	14	23.7	07	9.6	0.048
46 to 50	14	23.7	08	11.0	0.084
51 to 55	05	8.5	18	24.7	0.027
56 to 60	04	6.8	21	28.8	0.003
61 to 65	03	5.1	08	11.0	0.369
≥ 66	02	3.4	06	8.2	0.430
Skin Color					
White	42	71.2	53	72.6	1.000
Black	08	13.6	11	15.1	1.000
<i>Pardo</i>	09	15.2	07	9.6	0.469
Yellow	-	-	02	2.7	0.572

a) G1: 59 women with HIV

b) G2: 73 women without HIV.

c) n: number of women.

d) χ^2 test for proportions difference.

The BI-RADS categorization, based on the mammographic examination of the 132 participants in the study, did not show difference between the groups whereas it conveyed the presence of benign calcifications ($p=0.074$) and nodules ($p=1.000$), as shown in Table III.

Table II: Distribution of the 132 women, according to study groups and biological phenomena.

Biological Phenomena:		G1 ^a		G2 ^b	<i>p</i> value
	n ^c	%	n ^c	%	
Age at Menarche (years)					
08 to 12	25	42.4	25	34.3	0.437
13 to 16	30	50.8	45	61.6	0.285
17 to 20	04	6.8	03	4.1	0.772
No. of Pregnancies					
00 to 03	36	61.0	50	68.5	0.476
04 to 07	21	35.6	19	26.0	0.318
08 to 11	01	1.7	04	5.5	0.500
More than 11	01	1.7	-	-	0.915

- a) G1: 59 women with HIV.
b) G2: 73 women without HIV.
c) n: number of women.
d) χ^2 test for proportions difference.

As regards breast density (predominantly and partly fatty), it was observed that 49 (83.1%) women in G1 and 67 (91.8%) in G2 showed BFR. Dense breasts were found in 10 (16.9%) and six (8.2%) women, respectively, in G1 and G2.

There were differences in relation to BFR between the women in G1 and G2 when they were analyzed by age range. In the studied groups, BFR was found for age ranges from 35 to 40 years ($p=0.002$) and from 41 to 45 years ($p=0.041$) with a larger proportion in G1. In G2, the largest proportion occurred at the age ranges from 51 to 55 years ($p=0.046$) and 56 to 60 years ($p=0.005$). There was no difference between the groups in relation to dense breasts (Table IV) and nor were women with extremely dense breasts found.

Table III: Distribution of the 132 women, according to study groups and mammography results.

Mammography Results	G1 ^a		G2 ^b		<i>p</i> value
	n ^c	%	n ^c	%	
Classification					
BI-RADS 0	16	27.1	10	13.7	0.090
BI-RADS I	21	35.6	32	43.8	0.434
BI-RADS II	19	32.2	25	34.3	0.951
BI-RADS III	02	3.4	06	8.2	0.429
BI-RADS IV	01	1.7	-	-	0.915
Nodules					
Present	08	13.6	09	12.3	1.000
Absent	51	86.4	64	87.7	
Calcification					
Present	36	61.0	32	43.8	0.074
Absent	23	39.0	41	56.2	
Breast Density					
Predominantly fatty	03	5.1	13	17.8	0.050
Partly fatty	46	78.0	54	74.0	0.743
Heterogeneously fatty	10	16.9	06	8.2	0.208

a) G1: 59 women with HIV

b) G2: 73 women without HIV.

c) n: number of women.

d) χ^2 test for proportions difference.

Table IV: Comparison of the number and proportion found in relation to breast fatty replacement, according to age ranges in the two groups.

Age Range (anos)	Fatty-replaced Breast			Dense Breasts		
	G1 ^a n ^c (%) ^d	G2 ^b n ^c (%) ^d	<i>p</i>	G1 ^a n ^c (%) ^d	G2 ^b n ^c (%) ^d	<i>p</i>
35 to 40	14 (28.6)	04 (6.0)	0.002	03 (30.0)	01 (16.7)	0.4795
41 to 45	11 (22.4)	05 (7.5)	0.041	03 (30.0)	02 (33.3)	1.000
46 to 50	11 (22.4)	07 (10.4)	0.132	03 (30.0)	01 (16.7)	0.4795
51 to 55	05 (10.2)	18 (26.9)	0.046	-	-	...
56 to 60	03 (6.1)	19 (28.3)	0.005	01 (10.0)	02 (33.3)	1.000
61 to 65	03 (6.1)	08 (11.9)	0.462	-	-	...
≥ 66	02 (4.1)	06 (8.9)	0.514	-	-	...
Total	49 (83.1)	67 (91.8)	-	10 (16.9)	06 (8.2)	-

a) G1: 59 women with HIV.

b) G2: 73 women without HIV.

c) n: number of women in each age range.

d) (%): percentage of women referring to the group in which they were included.

e) χ^2 test for proportions difference.

There were differences in relation to BFR between the women in G1 and G2 when they were analyzed by age range. In the studied groups, BFR was found for age ranges from 35 to 40 years ($p=0.002$) and from 41 to 45 years ($p=0.041$) with a larger proportion in G1. In G2, the largest proportion occurred at the age ranges from 51 to 55 years ($p=0.046$) and 56 to 60 years ($p=0.005$). There was no difference between the groups in relation to dense breasts (Table IV) and nor were women with extremely dense breasts found.

By using logistic regression analysis (Table V), it was observed that, in G2, BFR was associated with a larger number of pregnancies ($p=0.023$), with a 1.36-fold higher chance for each pregnancy, whereas related risk factors were not found for G1.

Table V: Multivariate logistic regression analysis of studied risk factors that could be related to fatty replacement in each group

Factors	Group 1 ^a		Group 2 ^b	
	OR ^c (CI 95%) ^d	<i>p</i>	OR ^c (CI 95%) ^d	<i>p</i>
Age	0.95 (0.87 - 1.05)	0.392	0.99 (0.92 - 1.07)	0,841
Number of Pregnancies	0.01 (0.73 - 1.31)	0.897	1.36 (1.04 -1.77)	0,023
Time of cART ^e Use	0.83 (0.21 - 3.26)	0.793	...	...
AIDS	2.16 (0.48 - 9.72)	0.312	...	...
CD4+	0.99 (0.99 - 1.00)	0.542	...	...

a)Group 1: 59 women with HIV. b) Group 2: 73 women without HIV. c) OR: Odds ratio; d) CI: 95% confidence interval. e) cART: Combined antiretroviral therapy.

The classification of HIV/AIDS infection, time of cART use and current scheme, time of diagnosis and the presence of lipodystrophy for the 59 women in G1 are shown in VI.

Table VI: Characterization of 59 HIV-infected women as regards disease classification, time of diagnosis, schemes and time of exposure to antiretroviral therapy and the presence of lipodystrophy.

Variables	n ^a	%
Disease Classification		
AIDS	30	50.8
Asymptomatic HIV Infection	29	49.2
Time of diagnosis (years)		
01 - 05	16	27.1
06 - 10	17	28.8
11 - 15	09	15.3
16 - 20	11	18.6
≥ 21	06	10.2
cART^b Schemes		
NRTI ^c + PI ^d	25	43,8
NRTI + NNRTI ^e	32	56,2
Time of cART^b Use (years)^f		
01 to 05	21	35.6
06 to 10	16	27.1
11 to 15	13	22.0
≥ 16	07	11.9
Lipodystrophy		
Present	29	49.2
Absent	30	50.8

a) n: number of women with HIV . b) cART: combination antiretroviral therapy. c) NRTI: nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor. d) PI: protease inhibitor. e) NNRTI: non-nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor. f) Two patients (3.4%) were not using cART.

At the moment of inclusion in the study, 50.8% showed to have AIDS. The time of diagnosis of HIV infection varied from one to 27 years, and the majority of the women (55.9%) had been aware of their serological status for at least 10 years. Only two (3.4%) women were cART naïve, and of those undergoing treatment, 50 (84.7%) had been receiving their medication for a period of one to 15 years. At the time of the interview, most of the women (54.2%) were using schemes with two NRTIs and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). CD4+ T

lymphocyte counts varied from 99 to 1,549 cells/mm³, with a mean of 601, a median of 546 and a standard deviation of 302.91. As regards the CD4+ T lymphocyte count, 91.5% of the women showed it to be over 200 cells/mm³. The variation in the VL quantification found ranged from undetectable to 45,000 copies/ml, and it is noteworthy that 77.2% of the women undergoing treatment showed it to be under the detection threshold.

Lipodystrophy was observed in 29 (49.2%) women in G1 (Table VI). Logistic regression analysis showed a 9.3-fold increase in the chance of developing lipodystrophy after 10 years of cART use (CI 95% = 1.02 to 84.77).

Logistic regression analysis for the women in G1 did not show association between BFR and CD4+ T lymphocyte counts ($p=0.542$), lipodystrophy or classification of HIV infection, whether asymptomatic or AIDS. It was not possible to evaluate the relation between BFR and VL from the analyses performed. Logistic regression analysis also did not show association between lipodystrophy and BFR.

DISCUSSION

Studies addressing the relationship between lipodystrophy, breast hypertrophy or breast density alteration in HIV-infected women were not found in the literature, which aroused our interest in developing this investigation.

Hence, 132 women aged 35 years or older, with and without HIV/AIDS infection, were evaluated in an attempt to clarify whether there was a difference in breast density when comparing the two groups. The researchers opted to anticipate the mammographic assessment to 35 years due to the presence of chronic

systemic inflammation in infected women. Additionally, several studies have related HIV infection to the organism's premature aging [14 - 16] as well as to the onset of chronic disease [1, 2, 18] and other organic alterations at earlier ages than in the general population.

From 1980 to June 2014, 491,747 (65.0%) cases of AIDS in men and 265,251 (35.0%) in women were recorded in Brazil, and the prevalence of HIV infection is estimated as 0.6% of the general population from 15 to 49 years, and as 0.7% in males and 0.4% in females. The gender ratio, male:female, at the age ranges from 20 to 29 years and from 30 to 39 years was 2.2:1 and 1.9:1, respectively, with a significant tendency to increase in the last 10 years. The highest concentration of AIDS cases in Brazil is among individuals aged 25 to 39, in both sexes. Among men, this age group represents 54.0% and among women 50.3% of all cases reported since 1980. São Paulo state, the region where the study was conducted, currently shows a rate of 18.0 cases per every 100,000 inhabitants [18].

HIV patients aged 15 years and over are followed at SAEI-DAM, and 778 individuals were attended to last year, from April 2014 to April 2015. Of these, 283 (36.4%) were women, with a male:female ratio of 2.7:1, which is close to the national statistics.

The population living with HIV in Brazil in 2013 showed a heterogeneous distribution according to race, consisting of white individuals (44.5%), *pardos* (44.3%), yellow persons (0.4%) and Indians (0.3%), without gender distinction (19). There is a difference, however, in relation to the black race, with a larger proportion of women (11.7%) than that of men (9.7%) [19]. In this study, which addressed only women, there was a predominance of white individuals, both among the infected

and the uninfected participants, with respective percentages of 71.2% and 72.6%, which is different from the national norm [20]. The explanation may be the fact that the self-reported color profile was used, and in São Paulo state, the population is predominantly white, as shown by the 2010 Brazilian Census [19].

Considering that the chronic systemic inflammation in HIV carriers occurs by persistent and residual viral replication despite cART use, it has been associated with premature aging [1, 2, 7, 8]. Hearps et al. [20] reported that young men infected with HIV showed similar innate immunity activation to that of uninfected individuals who were 30 years older [17]. Additionally, it has been shown that such individuals were 15 more years older as regards their coronary age according to the coronary artery calcium score [21 – 24]. These aspects justify the inclusion of women older than 35 years in an attempt to identify whether such aging process also affects the mammary tissue. This may be a possibility to obtain an aging marker in women as well as to change the age at which mammography is recommended for HIV carriers.

Literature data describe several risk factors related to BFR, such as older age, number of pregnancies, breast anatomy, body weight or body mass index, hormonal cycle and amount of sexual hormones in postmenopause [10, 25 – 27]. This is explained by the fact that there is an anatomic and physiological change that occurs in the breast during the woman's whole lifetime.

A young breast is rich in fibroglandular tissue and poor in fat, in the proportion of 90:10. In maturity, slow and gradual atrophy occurs in the connective tissue and the glandular component, leading to trabecular thinning and replacement by fatty tissue. Such process is referred to as breast fat replacement. A young

woman's normal breast is radiopaque to mammography due to the fact that is basically composed of fibroglandular tissue, which is a dense material, thus limiting mammography accuracy for breast cancer screening. Following lactation and aging, the glandular tissue is progressively replaced by fatty tissue, which is radiotransparent, thus serving as natural contrast and facilitating the perception of lesions. Complete breast maturation occurs after a pregnancy followed by lactation [9, 28, 29].

According to the hypothesis that lipodystrophy among HIV-infected females would increase their breast volume due to metabolic alterations of multifactor causes, a larger proportion of women with BFR would be expected to be found in the HIV-infected group as compared to that of HIV-negative individuals.

In fact, in this study, when the women were separated according to age ranges, differences regarding BFR were found between the groups after logistic regression analysis. Hence, there were a larger proportion of women with BFR in the younger age ranges among the infected women when compared to uninfected participants. This finding was not the same when only the presence of HIV seropositivity or not was compared, irrespective of age groups. As to the attempt to explain the finding of BFR in younger HIV-infected women, it is believed that it is due to the influence from chronic infection itself by the action of cART, which was used by almost all of them, and from the premature aging described in such individuals in other studies [16, 21 - 24, 30, 31]. As regards that finding concerning breast density, however, data were not found in the literature so as to allow for comparison with the results in this study.

As for clinical factors that could be associated with breast density alterations, only the number of pregnancies [30], in the group with HIV-uninfected women, was found as a BFR-associated factor, with a 1.36-fold higher chance of conveying BFR.

It is known that fatty replacement occurs mainly after lactation and not only after pregnancy; however, this aspect was not evaluated in this study, considering that the HIV carriers did not breastfeed their children. But even so these women showed BFR at earlier ages.

As regards cART use, in this study, 25 (43.8%) women were using NRTI + PI and 32 (56.2%) were using NRTI + NNRTI. A direct cause-effect relationship was not observed between cART use or lipodystrophy and the presence of BFR; however, cART use for longer than 10 years was a risk factor, as it increased the chance of developing lipodystrophy by 9.3-fold, thus confirming its relationship with longer exposure to medication [4 - 8].

When evaluating the women living with HIV/AIDS, 29 (49.2%) individuals with lipodystrophy were found. To this date, there is no agreement as to the most adequate form of diagnosing lipodystrophy and, even today, the diagnosis is based on patients' reports associated with medical evaluation. One can resort to computerized tomography scans for diagnosis, although they have not been used in the routine care of these patients. Outside the context of HIV infection, lipodystrophy is a very rare event, and it is associated with genetic defects or immunologic alterations [32 – 34].

The HIV lipodystrophy syndrome was officially described by the Food and Drug Administration (FDA) in 1997, in the United States. At first, it was denominated “Crixbelly”, since the first cases of body fat redistribution were observed after the

use of Crixivan[®], the brand name of indinavir, the first protease inhibitor (PI) to be released for clinical use. With the release of new PIs, it was concluded that body fat redistribution was not an exclusive effect of indinavir, and that denomination was no longer used. Some synonyms are used to refer to lipodystrophy, such as the body fat redistribution syndrome, HIV-associated lipodystrophy syndrome (HALS), ART-associated lipodystrophy syndrome or, more recently, HIV/HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) - associated dyslipidemia [7].

It is known that individuals who exclusively received NRTI or in combination with NNRTI also show lipodystrophy, but even today, it is believed that those receiving PI show higher risk for developing it or for accelerating its progression. Similar results were found in this study, since most of the women used NNRTI (56.2%), and lipodystrophy was observed in 49.2% of the total number of individuals. It is not yet known to what extent metabolic alterations are related to lipodystrophy, since they are not necessarily found together [33, 35, 36]. The main metabolic alterations described are isolated hypertriglyceridemia or associated with hypercholesterolemia and insulin resistance with or without diabetes [1, 2, 32].

Lipodystrophy is referred to as “the new face of AIDS”, which leads to psychosocial and stigmatizing alterations with resulting reduction in the self-esteem and quality of life of HIV carriers. Recently, Martínez et al. [32] described hormonal alterations from the fatty tissue itself, in relation to leptin production, associated with the amount of fat, and adiponectin, associated with fatty tissue distribution. Those authors believe that genetic and host-dependent factors, such as the environment, diet and physical exercise may influence risk for lipodystrophy; therefore, it is considered to have a multifactor cause.

In this study, the causes of lipodystrophy were not investigated, but only the possible alterations in breast tissue. Hence, 49.2% of the HIV-infected women showed lipodystrophy, and according to breast density assessment, they showed a higher proportion of BFR as compared to the HIV seronegative group at the same age range. Since lipodystrophy is a rare event in the general population, its presence was not studied in the HIV-uninfected group.

By using the BI-RADS categorization evaluated by the mammographic tests, it was observed that cART use for up to five years was associated with a higher BI-RADS index. However, as regards BFR, there was no interference with variables having AIDS or not having AIDS, number of CD4+ T lymphocytes and cART use period.

Therefore, in this study, it was concluded that women with HIV/AIDS showed BFR at earlier ages as compared to women who were not infected with the virus. Nevertheless, a relationship with the number of pregnancies, lipodystrophy, having AIDS or asymptomatic infection and CD4+ T lymphocyte count was not found. It is suggested that the performance of mammographic tests for these women at a younger age could indicate a sign of premature aging. To that end, cost-benefit assessment studies with a larger sample are required.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

- [1]. Paula AA, Falcão MCN, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther* 2013 Dec 10:32
- [2]. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2010 Jun, 15; 1788–95
- [3]. Estudo SMART: Clinical Trials Gov. Identifier: NCT00027352
- [4]. Save M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C, et al. Factors Related to Lipodystrophy and Metabolic Alterations in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2002 May 15; 34(10):1396-405
- [5]. Miller J, Carr A, Smith D, Emery S, Law MG, Grey P, Cooper D. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS*. 2000 Oct 20;14(15):2406-7.
- [6]. Waal 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* 2013 May 28;8(5): e63623
- [7]. Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. Alterações Metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005 Dez; 49 (6): 873 – 881.
- [8]. 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 Lipoatrophy and Abnormalities in Fat Tissue Distribution in HIV-Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2013 Feb 25; 29 (5):761-68
- [9]. Kopans, DB. Imagem da mama. 2º edição. Rio de Janeiro. Revinter, Editora Médica Científica LTDA. 2000.

-
- [10]. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and Combined Effects of Age, Breast Density, and Hormone Replacement Therapy Use on the Accuracy of Screening Mammography. . Ann Intern Med. 2003 Feb 4;138 (3):168-175.
 - [11]. [Internet] Geneva: WHO (World Health Organization). Updated in 2014. Accessed in June 2014. Available at <http://www.who.int/gho/hiv/en/>
 - [12]. [Internet] Brasília: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde. 2014. Accessed in June 2014. Available at www.aids.gov.br.
 - [13]. American College of Radiology [Internet]. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (ACR BI-RADS® Atlas). Atualizado em 2013. Acesso em junho 2013. Disponível em <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/BIRADS>
 - [14]. Deeks S G. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. Annu. Rev. Med. 2011;62:141-155.
 - [15]. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High K.P. Is HIV a Model of Accelerated or Accentuated Aging? J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013 Oct 24; 1-10.
 - [16]. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. PLoS Pathog, May 2014;10(5):1-15.
 - [17]. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. Lancet HIV. 2013 Oct 21; 382(9903):1525–33.
 - [18]. [Internet]: Brasília. Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, Divisão de Doenças Sexualmente Transmissíveis. Bol Epidemiol AIDS. Last update in 2013. Accessed in Jun 2015. Available at <http://www.aids.gov.br/pagina/2010/36374>
 - [19]. [Internet] Brasília. Censo Brasileiro 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Accessed in May 2015. Available at <http://www.ibge.gov.br>
 - [20]. Hearps AC, Maisa A, Chung WJ, Angelovich TA, Lichtfuss G, Palmer CS, et al. HIV infection induces age-related changes to monocytes and innate immune activation in young men that persist despite combination antiretroviral therapy. AIDS.2012; 26: 843-853

-
- [21]. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2007; 92: 2506-2512
 - [22]. Guaraldi G, Zona S, Alexopoulos N, Orlando G, Carli F, Ligabue G, et al. Coronary aging in HIV-infected patients. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49:1756 – 1762.
 - [23]. Bergersen BM: Cardiovascular risk in patients with HIV Infection: impact of antiretroviral therapy. *Drugs.* 2006;66(15):1971-87
 - [24]. Depairon M, Chessex S, Sudre P , Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals. Focus on protease inhibitor therapy. *AIDS.* 2001 Feb 16;15(3):329-34
 - [25]. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtimavalye L, et al. Human Immunodeficiency Virus Load in Breast Milk, Mastitis, and Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type. *J Infect Dis.* 1999 Jul;180(1):93-8.
 - [26]. Figueira RNM, Santos AI, Camargo ME, Koch HA. Fatores que influenciam o padrão radiológico de densidade das mamas. *Radiol Bras* 2003 Sept./Oct; 26(5):287-291
 - [27]. Schnatz PF, Rotter MA, Hadley S, Currier AA, O'Sullivan DM. Hormonal therapy is associated with a lower prevalence of breast arterial calcification on mammography. *Maturitas.* 2007 Jun 20;57(2):154-60
 - [28]. Macchettill AH; Maranall HRC. Densidade mamográfica como fator de risco para o câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007 Out 29(10):493-496
 - [29]. Santos, A. Física Médica em Mamografia. Rio de Janeiro, 2010. p. 45
 - [30]. McCormack VA, Perry N, Vinnicombe SJ, Silva IS. Ethnic Variations in Mammographic Density: A British Multiethnic Longitudinal Study. *American Journal of Epidemiology.* 2008 Jul 10; 168(4):1-9
 - [31]. van Ramshorst MS; Kekana M; Struthers HE; McIntyre JA; Peters RP. Efavirenz-induced gynecomastia in a prepubertal girl with human immunodeficiency virus infection: a case report. *BMC Pediatr.* 2013 Aug 13;13:120. doi: 10.1186/1471-2431-13-120

- [32]. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral [Internet]. Madrid. GeSIDA. Documentos de consenso de GeSIDA sobre terapia antirretroviral y enfermedades asociadas al VIH. Last update in Jan 2015. Acessed in Jun 2015. Avaliable at <http://www.gesida-seimc.org/>
- [33]. Joffe BI, Panz VR, Raal FJ. From lipodystrophy syndromes to diabetes mellitus. *The Lancet*. 2001 May 5; 357:1379-80
- [34]. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108:143-52.
- [35]. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Jan 1;23(1):35-43
- [36]. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicco M et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999 Mar 11;13(4):465-71.

Anexo I

HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems

Publish date: April 2014

CDC Classification System for HIV Infection

The CDC categorization of HIV/AIDS is based on the lowest documented CD4 cell count and on previously diagnosed HIV-related conditions (see Table 1). For example, if a patient had a condition that once met the criteria for category B but now is asymptomatic, the patient would remain in category B. Additionally, categorization is based on specific conditions, as indicated below. Patients in categories A3, B3, and C1-C3 are considered to have AIDS.

Table 1 - CDC Classification System for HIV-Infected Adults and Adolescents

CD4 Cell Count Categories	Clinical Categories		
	A Asymptomatic, Acute HIV, or PGL	B Symptomatic Conditions, not A or C	C AIDS- Indicator Conditions
(1) ≥ 500 cells/ μ L	A1	B1	C1
(2) 200-499 cells/ μ L	A2	B2	C2
(3) < 200 cells/ μ L	A3	B3	C3

Abbreviations: PGL = persistent generalized lymphadenopathy

Category B Symptomatic Conditions

Category B symptomatic conditions are defined as symptomatic conditions occurring in an HIV-infected adolescent or adult that meet at least one of the following criteria:

- They are attributed to HIV infection or indicate a defect in cell-mediated immunity.
- They are considered to have a clinical course or management that is complicated by HIV infection.

Examples include, but are not limited to, the following:

- Bacillary angiomatosis
- Oropharyngeal candidiasis (thrush)
- Vulvovaginal candidiasis, persistent or resistant
- Pelvic inflammatory disease (PID)
- Cervical dysplasia (moderate or severe)/cervical carcinoma in situ
- Hairy leukoplakia, oral
- Herpes zoster (shingles), involving two or more episodes or at least one dermatome
- Idiopathic thrombocytopenic purpura
- Constitutional symptoms, such as fever ($>38.5^{\circ}\text{C}$) or diarrhea lasting >1 month
- Peripheral neuropathy

Category C AIDS - Indicator Conditions

- Bacterial pneumonia, recurrent (two or more episodes in 12 months)
- Candidiasis of the bronchi, trachea, or lungs
- Candidiasis, esophageal

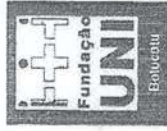
- Cervical carcinoma, invasive, confirmed by biopsy
- Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
- Cryptococcosis, extrapulmonary
- Cryptosporidiosis, chronic intestinal (>1 month in duration)
- Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)
- Encephalopathy, HIV-related
- Herpes simplex: chronic ulcers (>1 month in duration), or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis
- Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
- Isosporiasis, chronic intestinal (>1-month in duration)
- Kaposi sarcoma
- Lymphoma, Burkitt, immunoblastic, or primary central nervous system
- *Mycobacterium avium* complex (MAC) or *Mycobacterium kansasii*, disseminated or extrapulmonary
- *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonary or extrapulmonary
- *Mycobacterium*, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- *Pneumocystis jiroveci* (formerly *carinii*) pneumonia (PCP)
- Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
- *Salmonella* septicemia, recurrent (nontyphoid)
- Toxoplasmosis of brain
- Wasting syndrome caused by HIV (involuntary weight loss >10% of baseline body weight) associated with either chronic diarrhea (two or more loose stools per day for ≥1 month) or chronic weakness and documented fever for ≥1 month

Fonte: CDC [Internet] Atlanta. Center for Disease Control and Prevention. Atualizada em abril de 2014. Acesso em 15/07/2015. Disponível em: <http://aidsetc.org/guide/hiv-classification-cdc-and-who-staging-systems>

Anexo II



Prefeitura de
BOTUCATU
Secretaria de
Saúde



CERTIFICADO

Certificamos que: Mônica Bannwart Mendes participou da "Capacitação para o Diagnóstico da Infecção do HIV e Sífilis, utilizando testes rápidos" promovido pela Secretaria Municipal de Saúde, através do Programa Municipal DST/Aids e Coordenação Estadual de DST/Aids nos dias, 24 de setembro e 01 de outubro de 2013, com carga horária de 16 horas; estando apta(o) a realizar o Teste Rápido Diagnóstico anti-HIV e o teste de triagem de Sífilis segundo as normatizações do Ministério da Saúde.

Botucatu, 02 de outubro de 2013.

Enf^a. Vivian Sauer Torres da Silva
Coordenadora do Programa
DST/HIV/Aids de Botucatu

Dr. Cláudio Lucas Miranda
Secretário Municipal de Saúde

Anexo III



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: coordenadoria@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 05 de dezembro de 2011.

Of. 529/2011

Ilustríssima Senhora

Prof^a. Dr^a. Lenice do Rosário de Souza

Departamento de Doenças Tropicais e Diag. por Imagem da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Prof^a. Lenice,

Informo que o Projeto de Pesquisa (**Protocolo CEP 4044-2011**) *Alterações mamográficas em mulheres que vivem com HIV/aids*, a ser conduzido por Mônica Bannwart mendes, orientada por Vossa Senhoria, com colaboração dos Drs. Alexandre Naime Barbosa, Joel Rososchanski, Marcus Guazzelli Mauricio de Oliveira recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/12/2011.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP

Anexo IV

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIOS

PROCESSO 2013/02073-5

Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1.500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.

1.OUTORGADO:	Lenice do Rosário de Souza CPF: 336.425.676-49 RG: M881599-SSPMG/MG
2.Correspondência:	Rua Salim Kahil 150, Vila Nogueira, Botucatu/SP, CEP 18606-760 lsouza@fmb.unesp.br
3.Instituição Sede:	Faculdade de Medicina de Botucatu/FMB Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho/UNESP
4.Projeto de Pesquisa:	Alterações mamográficas em mulheres que vivem com HIV/aids.
5.Linha de Fomento:	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular
6.Área/Subárea:	Medicina Outra Subárea Medicina
7.Coordenação:	Saúde I
8.Período da Vigência:	01/12/2013 a 30/11/2015
9.Relatórios Científicos:	30/11/2014, 30/12/2015
10.Prestações de Contas:	30/11/2014, 28/02/2016