

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - DEPARTAMENTO DE
ALIMENTOS E NUTRIÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS NUTRICIONAIS**

ERIKA GRASIELA MARQUES DE MENEZES BARBOSA

**Perfil metabólico de cálcio e ósseo de pacientes soropositivos para HIV em
uso ou não da terapia antirretroviral**

Araraquara

2013

ERIKA GRASIELA MARQUES DE MENEZES BARBOSA

Perfil metabólico de cálcio e ósseo de pacientes soropositivos para HIV em uso ou não da terapia antirretroviral

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Nutricionais.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro.

Araraquara
2013

Ficha Catalográfica

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

B238p Barbosa, Erika Grasiela Marques de Menezes
 Perfil metabólico de cálcio e ósseo de pacientes soropositivos para HIV
em uso ou não da terapia antirretroviral / Erika Grasiela Marques de
Menezes Barbosa. – Araraquara, 2013
 115 f.

 Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de
Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós
Graduação em Alimentos e Nutrição
 Orientador: Anderson Marliere Navarro

 1. HIV. 2. Cálcio. 3. Metabolismo ósseo. 4. TARV. I. Navarro,
Anderson Marliere, orient. II. Título.

CAPES: 50700006

BARBOSA, Erika Grasiela Marques de Menezes

Perfil metabólico de cálcio e ósseo de pacientes soropositivos para HIV em uso ou não da terapia antirretroviral

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Nutricionais.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro (Orientador) Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Profa. Dra. Alcyone Artioli Machado Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Profa. Dra. Flávia Queiroga A. de Almeida Instituição: Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

À DEUS, por tudo que me tem proporcionado em todos os dias da minha vida, por me dar forças e persistência para vencer todos os obstáculos.

Aos meus pais, José Mauricio de Menezes e Arleise T. M. de Menezes por todo amor, apoio, encorajamento e pelos ensinamentos que formaram os alicerces de minha história. Que Deus vos abençoe por tudo. Sou agradecida a Deus todos os dias por ter vocês em minha vida. Amo muito vocês e sempre amarei.

Ao meu esposo, Emílio Mestriner Barbosa que sempre esteve disposto a me ajudar, por toda a sua compreensão e apoio nos meus estudos, pela paciência de ouvir várias vezes a minha aula de defesa e por todas as suas dicas, sugestões e principalmente pela sua companhia ao longo da trajetória que me levou à concretização deste sonho. Que Deus te recompense por tudo. Ti amo muito.

Ao meu irmão Henrique e minha cunhada-irmã Esther que sempre me apoiaram com muito carinho, pela paciência que tiveram quando eu falava “estou estudando ou preciso estudar” e pelo incentivo na minha vida profissional. Tenho um imenso carinho e orgulho de vocês. Amo muito vocês.

Agradecimentos

Dedico um agradecimento especial ao meu orientador prof. Dr. Anderson Marliere Navarro, que colaborou com suas infinitas sabedorias para a concretização desse estudo. Tudo que aprendi e construí durante todo o período deste trabalho foi fruto de sua atenção, de seu cuidado e de sua postura profissional. Nestes anos o que mais me marcou foi a sua forma de agir, sempre com paciência, atenção e tempo para me escutar e ensinar. Prof. Anderson sempre me manteve focada, orientando o caminho certo a ser seguido e jamais me deixou esmorecer quando as dificuldades apareciam. Orgulho-me muito de tê-lo como meu orientador. MUITÍSSIMO obrigada pela amizade demonstrada, oportunidade e confiabilidade de ser sua aluna.

À profa. Dra. Jacqueline Pontes Monteiro, que tenho uma imensa gratidão e carinho, por sua confiabilidade, amizade e a oportunidade que me proporcionou.

À profa. Dra. Alcyone Artioli Machado, pelo carinho, apoio disponibilizado e pela amizade construída. Um exemplo de mestre pela qual tenho uma grande admiração cuja bagagem, sabedoria contribuíram neste trabalho.

À profa. Dra. Thais Borges César, pelo carinho, amizade, conselhos e incentivo por me despertar a vocação da docência, sempre com grande brilhantismo.

À profa. Dra. Maria Rita Marques de Oliveira por toda a sua atenção, apoio disponibilizado e a oportunidade de aprendizado com as suas sugestões.

Ao prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior e a técnica Paula Payao Ovídio pelo acolhimento, amizade construída, por toda atenção, ensino e carinho que me proporcionaram no momento das análises e pela disponibilização do Laboratório de Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

Ao prof. Dr. Francisco José Albuquerque de Paula e a técnica Marta Nakao pela atenção, amizade e disponibilidade para realização das análises no Laboratório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-SP.

Ao prof. Dr. Francisco de Assis Pereira por toda a sua atenção, disponibilidade e apoio no início deste trabalho.

Ao prof. Dr. Fernando Barbosa Júnior e a técnica Vanessa C. de Oliveira Souza pela disponibilização do Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-SP.

À toda equipe da Unidade Especial de Tratamento para Doenças Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, em especial ao Dr. Lucas Fernandes Macedo, Dr. Rodrigo Santana, Dr. Felipe Carvalho e Francisco Carlos Pessoti pela colaboração na coleta das informações clínicas, meus sinceros agradecimentos pela atenção, amizade e carinho despendido em todo o período.

À toda equipe da Unidade de Pesquisa Clínica do HCFMRP-USP pela disponibilização do local e de funcionários para a realização das coletas de sangue, em especial à enfermeira Maria Amélia B. dos Santos por sua atenção, carinho, amizade e disponibilidade em todo o período da coleta.

À Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência – FAEPA do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP pelo apoio financeiro para realização desse trabalho.

Ao Centro de Métodos Quantitativos – CEMEQ da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, em especial à Mayara Piani pela amizade, por toda sua ajuda e disponibilidade na execução das análises estatísticas.

À Secretária Municipal da Saúde de Ribeirão Preto-SP, em especial ao Dr. Stênio José Correia Miranda pela disponibilidade concedida para a realização do recrutamento dos voluntários no Centro de Saúde Escola Cuiabá – Ribeirão Preto-SP.

Ao Centro de Saúde Escola Cuiabá – Ribeirão Preto-SP pela disponibilidade do local, em especial à profa. Dra. Janete Moya por toda a sua atenção e disponibilidade na colaboração para o recrutamento dos participantes.

Às técnicas Rita de Cássia C. Vanichio e Lúcia Guerreiro pela execução dos exames de densitometria óssea que fazem parte desta pesquisa.

Às técnicas de laboratório Renata C. Lataro e Júlia Keiko S. Otta pela disponibilidade na realização das análises bioquímicas.

À todos os amigos da pós-graduação, em especial, Lília Moraes Gennari, Paula Payao, Adriana L. Carvalho, Rebeca A. Beraldo, Caroline Coelho, Larissa Angeloco, Mayara Piani, André Pereira, Ronaldo Assumpção, Camila Komatsu, Gabriele Aranda, Mariana Guimaraes, Danielle Gonçalves, Bárbara Rocha, Taila Freitas, Flavia Giolo.

À comissão examinadora, às Professoras Doutoras Alcyone Artioli Machado e Flávia Queiroga Aranha de Almeida pelas contribuições dadas e pela extrema competência na avaliação deste trabalho.

Aos professores e funcionários da pós-graduação da FCFAR-UNESP, pelo auxílio e atenção dispensados.

Aos voluntários que participaram deste estudo, pela disponibilidade e colaboração, parte essencial do trabalho.

À CAPES, pela bolsa concedida.

À todos que torceram de perto, de longe, por um instante ou constantemente para a realização deste trabalho. MUITÍSSIMO Obrigada!!!

RESUMO

BARBOSA, E. G. M. M. **Perfil metabólico de cálcio e ósseo de pacientes soropositivos para HIV em uso ou não da terapia antirretroviral**. 2013. 115 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2013.

A potência e a eficácia das terapias antirretrovirais (TARV) aumentaram a expectativa de vida dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Entretanto, resultados de vários estudos sugerem que estas terapias também podem produzir modificações metabólicas, tais como as doenças ósseas. O objetivo do presente estudo foi avaliar a qualidade óssea e marcadores de formação e reabsorção óssea em pacientes infectados pelo HIV em uso ou não da TARV. Foi realizado um estudo transversal, com 50 homens adultos, em tratamento ou não com antirretrovirais. Foram aplicados métodos de avaliação do consumo alimentar, medidas antropométricas e avaliação da composição corporal e óssea utilizando a *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA). Para a avaliação bioquímica foram utilizados os marcadores: hormônio do folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), paratormônio (PTH), testosterona, cálcio total, fósforo, magnésio, albumina, cálcio 24h, creatinina, uréia, fator 1 de crescimento semelhante a insulina (IGF-I), 25 hidroxivitamina D, osteocalcina e deoxipiridinolina urinária. Os resultados obtidos foram escritos na forma de artigo científico, sendo que o primeiro abordou a influência do tempo de uso da TARV na densidade mineral óssea e mostrou uma redução na massa óssea na maioria dos participantes avaliados e o consumo de cálcio foi adequado apenas no Grupo B1 em tratamento há mais de dois anos com antirretrovirais. O segundo artigo abordou o impacto da TARV nos marcadores do metabolismo ósseo e mineral e mostrou valor aumentado no marcador de reabsorção óssea em todos os grupos do estudo. Concluímos que a maioria dos participantes apresentou uma desmineralização óssea, principalmente com maior tempo de uso da TARV da classe de inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos. O aumento no remodelamento ósseo aponta para uma maior atividade osteoclástica na perda óssea em pacientes infectados pelo HIV e em uso da TARV.

Palavras – chave: **HIV, cálcio, metabolismo ósseo, TARV.**

ABSTRACT

BARBOSA, E. G. M. M. **Calcium and bone metabolic profile of HIV-seropositive patients using or not antiretroviral therapy.** 2013. 115 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2013.

The potency and efficacy of antiretroviral therapies (ART) have increased the life expectancy of HIV-infected patients. However, the results of various studies suggest that these therapies may also produce metabolic modifications such as bone diseases. The objective of the present study was to evaluate the bone quality and the markers of bone formation and reabsorption in HIV-seropositive patients using or not ART. A cross-sectional study was conducted on 50 adult men treated or not with ART. Methods for the evaluation of food consumption were applied, as well as anthropometric measurements and the evaluation of body and bone composition using *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA). The following markers were used for biochemical evaluation: follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), parathormone (PTH), testosterone, total calcium, phosphorus, magnesium, albumin, 24h calcium, creatinine, urea, insulin-like growth factor 1 (IGF-I), 25 hydroxyvitamin D, osteocalcin, and urinary deoxypyridinoline. The results obtained were presented in the form of scientific articles. The first concerned the influence of the time of ART use on bone mineral density and showed a reduction of bone mass in most of the participants evaluated, with calcium consumption being adequate only in Group B1 under treatment with ARVs for more than two years. The second concerned the impact of ART on the markers of bone and mineral metabolism and showed an increase in the bone resorption marker in all study groups. We conclude that most of the volunteers presented bone demineralization, especially after a longer time of use of ART of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor class. The increased bone remodeling indicates a greater osteoclastic activity in the bone loss of HIV-infected patients using ART.

Key – words: **HIV, calcium, bone metabolism, ART.**

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1: Caracterização geral de pacientes soropositivos para HIV de acordo com os grupos de estudo.....72

Tabela 2: Valores do consumo alimentar e recomendações de energia, macronutrientes e cálcio de acordo com os grupos de estudo.....73

Tabela 3: Valores das concentrações de cálcio sérico, calciúria e albumina de acordo com os grupos de estudo.....74

Tabela 4: Correlação de Pearson, entre as variáveis quantitativas e a densitometria óssea dos grupos de estudo.....75

Tabela 5: Classificação da densidade mineral óssea, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde de acordo com os grupos de estudo.....76

CAPÍTULO III

Tabela 1: Caracterização geral de pacientes soropositivos para HIV de acordo com os grupos de estudo.....102

Tabela 2: Valores bioquímicos das concentrações séricas e urinárias de acordo com os grupos de estudo.....103

Tabela 3: Correlação de Pearson, entre as variáveis quantitativas e os marcadores de formação e reabsorção óssea.....104

Tabela 4: Classificação da densidade mineral óssea dos sítios ósseos: fêmur, coluna lombar e corpo inteiro, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde de acordo com os grupos de estudo.....105

Tabela 5: Modelos de regressão linear para os valores de osteocalcina.....	106
Tabela 6: Modelos de regressão linear para os valores de deoxipiridinolina urinária	107
Tabela 7: Modelos de regressão linear para os valores de densitometria óssea do fêmur total.....	108
Tabela 8: Modelos de regressão linear para os valores de densitometria óssea da coluna lombar.....	109
Tabela 9: Modelos de regressão linear para os valores de densitometria óssea do corpo inteiro.....	110

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARVs	Antirretrovirais
Ca	Cálcio
CCR5	Proteína receptora das beta-quimiocinas
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevencion</i>
CD4	Receptor presente nos linfócitos T-auxiliares
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CSF-1	Fator-1 estimulador de colônia
C-Tx	Telepeptídeo carboxil terminal
DXA	<i>Dual energy x-ray absorptiometry</i>
DMO	Densidade mineral óssea
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DPD	Deoxipiridinolina urinária
DRIs	<i>Dietary Reference Intakes</i>
EAR	Necessidade média estimada
FAEPA	Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência
FCFRP-USP	Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FSH	Hormônio do folículo estimulante

gag	Gene que codifica as proteínas da matriz, capsídeo e core do HIV
gp (120)	Glicoproteína (120)
HC-FMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HCl	Ácido clorídrico
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HIV-1	Vírus da imunodeficiência tipo 1
HIV-2	Vírus da imunodeficiência tipo 2
HNO ₃	Ácido nítrico
IF	Inibidor de fusão
IGF-I	Fator 1 de crescimento semelhante a insulina
II	Inibidor da integrase
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corpórea
IPs	Inibidores de protease
ISCD	<i>International Society for Clinical Densitometry</i>
ITRNs	Inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos e nucleotídeos
ITRNNs	Inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos
LH	Hormônio luteinizante
Mg	Magnésio
NOF	Fundação Nacional de Osteoporose
N-Tx	Telepeptídeo amino- terminal
OC	Osteocalcina

25(OH)D	25 hidroxivitamina D
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25 dihidroxivitamina D
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPG	Osteoprotegerina
Pi	Fósforo inorgânico
PICP	Peptídeo carboxi-terminal do procolágeno I
PINP	Peptídeo amino-terminal do procolágeno I
PTH	Paratormônio
PTHi	Paratormônio molécula intacta
RANK	Receptor do ativador do fator nuclear Kappa B
RANKL	Ligante do receptor do fator nuclear Kappa B
RNA	Ácido ribonucléico
Rpm	Rotações por minuto
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TARV	Terapia antirretroviral
T CD4+	Linfócito T-auxiliar
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	Tenofovir
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRACP	Fosfatase ácida tartarato-resistente
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
UETDI	Unidade Especial de Tratamento para Doenças Infecciosas
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids
UNESP	Universidade Estadual Paulista

UPC	Unidade de Pesquisa Clínica
USDA	<i>National Nutrient Database for Standard Reference</i>
Vpr	Gene acessório do HIV

SUMÁRIO

Capítulo I

1. INTRODUÇÃO GERAL	19
2. HIPÓTESE	22
3. OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo Geral	23
3.2 Objetivos Específicos	23
4. REVISÃO DA LITERATURA	24
4.1 HIV/Aids: Considerações Gerais	24
4.2 Tecido ósseo	29
4.3 Metabolismo ósseo e cálcio	31
4.4 Osteoporose	35
4.5 Efeitos da TARV sobre o metabolismo ósseo	41
REFERÊNCIAS	43

Capítulo II – Influência do tempo de uso da terapia antirretroviral na densidade mineral óssea em pacientes soropositivos para HIV.....53

RESUMO	54
1. INTRODUÇÃO	55
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS	56
2.1 Avaliação antropométrica	57
2.2 Avaliação dietética	58
2.3 Análises bioquímicas	58
2.4 Avaliação óssea	60
2.5 Análises estatísticas	61
3. RESULTADOS	62
4. DISCUSSÃO	63
5. CONCLUSÃO	66
Lista de abreviaturas e siglas	67
Financiamento	67

REFERÊNCIAS.....	67
TABELAS.....	72

Capítulo III – Impacto da terapia antirretroviral nos marcadores do metabolismo ósseo em pacientes soropositivos para HIV.....	78
---	-----------

RESUMO.....	79
--------------------	-----------

1. INTRODUÇÃO.....	80
---------------------------	-----------

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	82
-------------------------------------	-----------

2.1 Avaliação antropométrica.....	83
-----------------------------------	----

2.2 Análises bioquímicas.....	83
-------------------------------	----

2.3 Avaliação óssea.....	87
--------------------------	----

2.4 Análises estatísticas.....	87
--------------------------------	----

3. RESULTADOS.....	89
---------------------------	-----------

4. DISCUSSÃO.....	91
--------------------------	-----------

5. CONCLUSÃO.....	95
--------------------------	-----------

Lista de abreviaturas e siglas.....	96
--	-----------

Financiamento.....	96
---------------------------	-----------

REFERÊNCIAS.....	96
-------------------------	-----------

TABELAS.....	102
---------------------	------------

ANEXOS

ANEXO A – Protocolo CEP/HCFMRP-USP.....	112
--	------------

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	113
---	------------

ANEXO C – Registro alimentar	115
---	------------

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO GERAL

A primeira descrição da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) foi em 1981 nos Estados Unidos (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983). É uma doença provocada por um retrovírus, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), que ataca e prejudica o sistema de defesa natural do corpo contra doenças e infecções (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983; QUAGLIARELLO, 1982).

A partir de 1996, iniciou a utilização da terapia antirretroviral (TARV), sendo altamente eficaz e capaz de trazer benefícios significativos (CHOPRA; TYRING, 1997), como a redução da mortalidade, ocorrências de doenças oportunistas e melhoria da qualidade de vida dos pacientes (CAMPOS et al., 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2007).

Com as evoluções técnico-científicas, e principalmente farmacológicas, especialmente após o desenvolvimento da TARV, o indivíduo portador do HIV/aids tem a oportunidade de viver com a doença e não para a doença como nos anos iniciais. A aids que culturalmente era percebida como um resultado de uma morte anunciada, transformou-se em uma doença com perspectiva de cronicidade e possibilitou mudanças de valores, crenças, hábitos e conhecimentos individuais (SCHAURICH; COELHO; MOTTA, 2006).

Apesar dos benefícios e a eficácia do uso da TARV, esta não está isenta dos efeitos adversos, como: acidose láctica, esteatose hepática, hepatotoxicidade, resistência insulina, diabetes *mellitus*, má distribuição da gordura, hiperlipidemia, efeitos cardiovascular e cerebrovascular, osteonecrose, osteopenia e a osteoporose (CDC, 2012c).

Estudo de Deeks (2011) mostrou que as pessoas infectadas pelo HIV podem apresentar manifestações de envelhecimento mais precoce do que na população geral, com o aparecimento de doenças cardiovasculares, doenças ósseas,

desordens cognitivas, câncer e as complicações metabólicas. Estudos clínicos sugerem que a fisiopatologia deste envelhecimento precoce pode ser multifatorial, incluindo a infecção pelo HIV, ativação imune (levando à imunodeficiência) e alguns antirretrovirais, que podem contribuir para a inflamação sistêmica levando a senescência de tecidos e ao surgimento de doenças degenerativas e proliferativas (CAPEAU, 2011, DEEKS, 2009).

Uma das complicações metabólicas mais comuns em infectados pelo HIV na era moderna do tratamento é a redução da densidade mineral óssea, que leva a osteopenia e osteoporose. Os fatores de riscos mais comuns para osteopenia e osteoporose são: tabagismo, etilismo, inatividade física, raça branca, baixa densidade mineral óssea, exposição a esteróides, envelhecimento, inadequada ingestão de cálcio, deficiência vitamina D (ARNSTEN et al., 2007; MURPHY, 2009; OLCZAK; PAWLOWSKA; DROZDZ, 2008; PAN et al., 2006).

Pacientes que não se beneficiam de TARV têm uma prevalência maior que a esperada na redução da densidade mineral óssea, sendo que o próprio HIV pode ser um fator contribuinte, por efeitos diretos do HIV nos osteoclastos e osteoblastos ou indiretamente pela inflamação generalizada, promovendo apoptose dos osteoblastos, que leva a redução da funcionalidade destas células e aumento da atividade osteoclástica (HASKELBERG; CARR; EMERY, 2011; OLCZAK; PAWLOWSKA; DROZDZ, 2008).

Outros fatores consideráveis de risco para o desenvolvimento de osteopenia são uso da TARV, duração da infecção pelo HIV e viremia elevada (DUTRA; LIBONATI, 2008; MODARRESI et al., 2009; THOMAS; DOHERT, 2003).

A disfunção do metabolismo ósseo e a osteoporose são problemas associados à má-absorção de cálcio e vitamina D (ROSEN; GALLAGHER, 2011). As quantidades de cálcio (Ca), fósforo (P) e magnésio (Mg) absorvidas no intestino são determinadas pela disponibilidade desses minerais na dieta e pela capacidade intestinal de absorvê-los. Essas quantidades reguladas por ação hormonal devem suprir o requerimento de aumento de massa óssea, durante a fase de crescimento e

remanejamento (*turnover*) e da remodelação óssea, na idade adulta (SZEJNFELD, 2000).

A densidade mineral óssea adequada a cada indivíduo está associada a uma boa nutrição, que deve ser constituída por uma dieta balanceada. A vitamina D e o cálcio são importantes para a integridade mecânica e estrutural do esqueleto (PACCINI; GLANER, 2008).

O cálcio difere de outros nutrientes por manter um estoque considerável, bem maior que as necessidades do organismo, porém esse reservatório é extremamente importante para a função de sustentação. Por isso, a deficiência de cálcio pode passar despercebida por um longo período de tempo até que se descubra a perda óssea (BUSHINSKY; MONK, 1998; ROSEN; GALLAGHER, 2011).

A eficácia da utilização da TARV é evidente no combate ao HIV, logo cabe ressaltar a importância de identificar as alterações metabólicas ósseas e mineral escolhendo o esquema mais favorável da terapia antirretroviral e a manutenção do estado nutricional do paciente, que terá como desafio empregar a dietoterapia para otimizar a absorção de nutrientes (DUTRA; LIBONATI, 2008).

O presente estudo buscou investigar os fatores que contribuem para a redução de massa óssea e possíveis riscos de fraturas, como: a infecção pelo HIV, tempo e uso de diferentes esquemas da TARV e ingestão de cálcio, a fim de permitir a prevenção das alterações metabólicas ósseas e a perda da densidade mineral óssea.

2. HIPÓTESE

Indivíduos infectados pelo HIV apresentam perda da densidade mineral óssea, sendo mais agravante com o uso de esquemas da TARV e associado ao tempo de uso dessa terapia.

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a influência do tempo de uso ou não da TARV, a duração da infecção pelo HIV nos marcadores de formação e reabsorção óssea e na densidade mineral óssea, na disfunção do metabolismo ósseo e de cálcio, em pacientes soropositivos para HIV.

Objetivos Específicos

Investigar a influência do tempo de uso dos diferentes esquemas terapêuticos da TARV, na ocorrência de doença óssea.

Avaliar a composição corporal e a ingestão dietética de cálcio em homens infectados pelo HIV para verificar associação com a densidade mineral óssea.

Avaliar a densidade mineral óssea da coluna lombar, fêmur total e corpo inteiro e os marcadores bioquímicos de formação e reabsorção óssea na redução da massa óssea.

Avaliar o impacto da TARV na existência de alterações no metabolismo ósseo e mineral.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 HIV/Aids: Considerações Gerais

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) é uma doença provocada por um retrovírus, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), que ataca e prejudica o sistema de defesa natural do corpo contra doenças e infecções (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983; QUAGLIARELLO, 1982). A primeira descrição da aids foi em 1981, nos Estados Unidos (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983).

O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids – UNAIDS – relata que no final de 2010, havia 34 milhões de pessoas [31,6 milhões - 35,2 milhões] vivendo com HIV em todo o mundo, correspondendo a um aumento de 17% a partir de 2001. Isso reflete um número contínuo de novas infecções pelo HIV e uma expansão significativa de acesso à TARV, o que ajudou a reduzir a relação aids e morte, especialmente em anos mais recentes (UNAIDS/WHO, 2011).

No Brasil, desde a identificação do primeiro caso de aids, no início da década de 1980 até junho de 2011, foram notificados 608.230 mil casos. Em relação à taxa de mortalidade, o boletim epidemiológico sinaliza queda. No ano de 2010 o país teve 11.965 óbitos e em 2009, foram 12.097 (BRASIL, 2011).

O vírus da imunodeficiência humana tipo 1 e 2 (HIV-1 e HIV-2) pertencem ao gênero lentivírus da família *retroviridae* e possui um genoma complexo contendo genes acessórios e regulatórios (SOTO-RIFO et al., 2012; SUDHARSHAN; BISWAS, 2008).

A transmissão do HIV é realizada através da relação sexual e pelo sangue. A falta de uso do preservativo, a reutilização de seringas e agulhas, o recebimento de sangue contaminado ou produtos sanguíneos, ou acidentes ocupacionais envolvendo agulhas contaminadas estão associados com a infecção pelo HIV. A transmissão de mãe para filho, transmissão pre-parto, intraparto, pós-parto ou via

aleitamento materno também são vias de transmissão adicional (VERMUND; BROWN, 2012).

Após a infecção pelo HIV, algumas pessoas não ficam doentes imediatamente, mas podem desenvolver uma síndrome viral. O próximo estágio da infecção pelo HIV, que pode durar até 10 anos, também não tem sintomas importantes, mas, durante esta fase, o HIV destrói lentamente as células do sistema imunitário incluindo as células T CD4+, um tipo de linfócitos (YOUNG et al., 2012). Ambos os linfócitos, T CD4+ e CD8+, são importantes para o controle da infecção do HIV (DUGGAL S; CHUGH; DUGGAL AK, 2012).

Eventualmente, com a destruição das células T CD4+, o sistema imune não pode mais combater infecções por outros organismos causadores de doenças e pessoas soropositivos para HIV desenvolvem uma ou mais condições definidora da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids), incluindo infecções graves e neoplasias (YOUNG et al., 2012).

O estadiamento clínico dos pacientes soropositivos para HIV baseia-se no sistema de classificação recomendada pelo CDC - *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2012b). A categorização CDC de HIV/aids é baseado nas concentrações séricas de linfócitos T CD4+ e categorias clínicas (**Quadro1**):

Quadro 1. CDC, 2012b – Sistema de Classificação de adultos infectados pelo HIV

Categoria da contagem células T CD4+	Categorias Clínicas		
	A*	B**	C***
	Assintomática, HIV aguda ou linfadenopatia	Condições Sintomáticas (sem A ou C)	aids – Condições indicadoras
(1) ≥ 500 cels/ μ L	A1	B1	C1
(2) 200-499 cels/ μ L	A2	B2	C2
(3) < 200 cels/ μ L	A3	B3	C3

* **Categoria A, condições assintomáticas, incluem:** diagnóstico de infecção aguda pelo HIV; linfadenopatia > 0,5cm em mais de dois sítios além do inguinal; hepatomegalia; esplenomegalia; dermatite; parotidite.

** **Categoria B, condições sintomáticas, incluem:** angiomatose bacilar; candidíase orofaríngea; candidíase vulvo-vaginal persistentes ou resistentes; doença inflamatória pélvica; displasia cervical (moderada ou severa) / carcinoma cervical; leucoplasia pilosa; herpes zoster; púrpura trombocitopênica idiopática; sintomas constitucionais, como febre (> 38,5°C), diarreia com duração > 1 mês; neuropatia periférica.

*** **Categoria C, condições indicadores da aids, incluem:** pneumonia bacteriana, recorrente (dois ou mais episódios em 12 meses); candidíase dos brônquios, traquéia ou pulmões; candidíase esofágica; carcinoma cervical; coccidioidomicose, disseminada ou extrapulmonar; criptococose extrapulmonar; citomegalovírus (com exceção do fígado, baço); encefalopatia; herpes simplex; histoplasmose; sarcoma de Kaposi; linfoma de Burkitt; micobactérias kansassi; tuberculose; pneumocistose; toxoplasmose cerebral; leucoencefalopatia; salmonela septicemia; síndrome consumptiva.

O tempo de sobrevida dos pacientes com HIV/aids aumentou significativamente após a introdução da TARV, a partir de 1996. O tratamento com os medicamentos antirretrovirais inibe a replicação do HIV, proporcionando redução do RNA viral e, assim, observa-se a elevação dos linfócitos T CD4+, células-alvo do HIV (FONSECA; CARVALHO, 2012; FERREIRA; OLIVEIRA; PANIAGO, 2012; UNAIDS/WHO, 2011; WASTI et al., 2012; WEISS, 2008).

Os critérios definidos do Ministério da Saúde para o início do tratamento de TARV para adultos vivendo com HIV/aids, incluem (BRASIL, 2012):

- Pessoas assintomáticas com LT-CD4+ < 500 células/mm³ – expansão da recomendação de início de tratamento, incluindo pessoas assintomáticas com contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 500 células/mm³.

- Pessoas assintomáticas com LT-CD4+ > 500 células/mm³ – indicação da terapia antirretroviral (TARV) para pacientes com LT-CD4+ acima de 500 células/mm³ coinfectados pela hepatite B e com indicação de tratamento da hepatite. Além disso, deve-se considerar o início da TARV em pacientes com doença cardiovascular ou risco cardiovascular elevado e neoplasias que necessitam de tratamento imunossupressor, mesmo para pacientes com LT-CD4+ superior a 500 células/mm³.

- Sintomáticos, independentemente da contagem de LT-CD4+ – maior ênfase à indicação de tratamento para todos sintomáticos ou na presença de manifestações associadas ao HIV, independentemente da contagem de LT-CD4+. Esta situação inclui tuberculose ativa, independente da forma clínica, alterações neurológicas, nefropatia e cardiomiopatia associadas ao HIV.

A TARV consiste em uma combinação contendo drogas das seguintes classes:

- ✓ Inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos ou nucleotídeos (ITRNs): impedem a replicação viral como um análogo de nucleosídeo, interferindo na função da DNA polimerase viral, impedindo que o RNA viral se transforme em DNA complementar;
- ✓ Inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNNs): também inibem a função da enzima transcriptase reversa, impedindo que o RNA viral se transforme em DNA complementar;
- ✓ Inibidores de protease (IPs): impedem novas cópias de células infectadas pelo HIV por bloquear a clivagem da protease do polipeptídeo precursor viral, tornando-as partículas imaturas e defeituosas;
- ✓ Inibidor de fusão (IF): impedem a ligação e a entrada do vírus nas células que expressam os receptores CD4 em suas membranas;

- ✓ Inibidor de entrada: atuam fora da célula, impedindo a entrada do HIV bloqueando o receptor de quimiocina CCR5 da membrana celular;
- ✓ Inibidor da integrase (II): responsável por inibir a inserção do DNA viral no DNA da célula hospedeira impedindo a capacidade da replicação viral (BRASIL, 2008; MONTESSORI et al., 2004).

Atualmente, 23 antirretrovirais (ARVs) estão licenciados pelo *Food and Drug Administration* (FDA), e fazem parte do arsenal terapêutico no Brasil, incluem: os ITRNs: abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, zidovudina e tenofovir, os ITRNNs: delavirdina, efavirenz, nevirapina, rilpivirina e etravirina, os IPs: atazanavir, fosamprenavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir e darunavir, o inibidor de fusão: enfuvirtida, o antagonista CCR5: maraviroc e o inibidor da integrase: raltegravir (CDC, 2012a; SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2007).

Apesar do sucesso e a eficácia com o tratamento da terapia antirretroviral, com aumento significativo no tempo de sobrevivência dos pacientes com HIV/aids, esta não está isenta dos efeitos adversos, como: acidose láctica, esteatose hepática, hepatotoxicidade, resistência insulina, diabetes *mellitus*, má distribuição da gordura, hiperlipidemia, efeitos cardiovascular e cerebrovascular, osteonecrose, osteopenia e osteoporose (CDC, 2012c).

Estudo de Deeks (2011) mostrou que as pessoas infectadas pelo HIV podem apresentar manifestações de envelhecimento mais precoce do que na população geral e estudos clínicos sugerem que a fisiopatologia deste envelhecimento precoce incluem: a infecção pelo HIV, ativação imune (levando à imunodeficiência) e alguns antirretrovirais, que podem contribuir para a inflamação sistêmica levando a senescência de tecidos e ao surgimento de doenças degenerativas e proliferativas (CAPEAU, 2011, DEEKS, 2009).

Embora ainda não haja cura para a infecção do HIV, a TARV proporcionou que o HIV/aids se tornasse uma doença crônica tratável (YOUNG et al., 2012) e de acordo com o CDC (2012c), a TARV é significativamente importante por reduzir a

relação HIV e morbidades, prolongar a duração e a qualidade de vida, preservar a função imunológica, suprimir a carga viral e prevenir a transmissão do HIV.

4.2 TECIDO ÓSSEO

O osso é um tecido complexo e dinâmico que está em contínua renovação. Este tecido conectivo têm como função apoio e sustentação para musculatura, proteção para os órgãos vitais e medula óssea, fornece a manutenção contínua da homeostase mineral e o equilíbrio ácido-base e é o maior reservatório dos íons cálcio (Ca), fósforo (P) e magnésio (Mg), assim como de fatores de crescimento e citocinas (CZEKANSKA et al., 2012; MACKIEWICZ et al., 2011; SZEJNFELD, 2000).

A composição do osso consiste de uma matriz orgânica, ou osteóide, principalmente fibras de colágeno, na qual são depositados os sais de cálcio e fosfato em combinação com íons hidroxila nos cristais de hidroxiapatita. A capacidade tênsil do colágeno e a solidez da hidroxiapatita combinam-se para dar ao osso sua grande resistência (ANDERSON, 2005; BUCKWALTER; COOPER, 1987). Faz parte da matriz óssea a osteocalcina, osteopontina e várias outras proteínas da matriz (ANDERSON, 2005).

O osso é dividido em dois tipos: cortical (compacto) e trabecular (esponjoso). Aproximadamente 80% de toda massa óssea esquelética é constituída por osso cortical, e 20%, por esponjoso, que ocupa a maior superfície. O osso cortical é mais denso e desempenha papel de proteção e sustentação do esqueleto, ao passo que, o osso trabecular tem uma densidade mais baixa e área de superfície muito maior e apresenta maior atividade metabólica (LITTLE; ROGERS; FLANNERY, 2011; STUART, 2005; SZEJNFELD, 2000).

As células que compõem o tecido ósseo são os osteoblastos, os osteócitos e os osteoclastos. Os osteoblastos são provenientes das células osteoprogenitoras, responsáveis pela síntese dos componentes orgânicos da matriz óssea e exercem ação sobre a regulação da formação óssea. Os osteócitos são derivados dos

osteoblastos e se situam dentro da rede de lacunas da matriz óssea. Os osteoclastos são responsáveis pelo processo de reabsorção óssea e do início da remodelagem óssea (ANDERSON, 2005; FAZZALARI et al., 2012; SZEJNFELD, 2000).

Os osteoblastos se originam da célula mesenquimal (célula tronco do estroma da medula óssea ou do tecido mesenquimal) (ENDOH et al., 2012; ERIKSEN, 2010). A principal enzima produzida pelos osteoblastos é a fosfatase alcalina, que está associada à formação óssea. A osteocalcina também é produzida pelos osteoblastos, proteína não-colágena mais abundante na matriz óssea. O colágeno tipo I é secretado pelos osteoblastos, responsável por 90% da matriz óssea, que é produzida pelos fibroblastos no tecido conjuntivo e outros tecidos (SZEJNFELD, 2000; STUART, 2005).

A formação óssea é regulada por fatores sistêmicos e locais, incluindo esteróides sexuais, glicocorticóides, calcitriol, hormônio paratireoideano, hormônio de crescimento e insulina, interleucina-1 (IL-1), prostaglandinas e outros fatores, sendo que os osteoblastos possuem receptores para todos esses fatores (ERIKSEN, 2010).

Após os osteoblastos terem completado a formação da matriz óssea e a organização do colágeno e de proteínas não-colágenas, inicia-se o processo de mineralização evoluindo em seguida para osteócitos ou em processo de apoptose celular (MACKIEWICZ et al., 2011).

Os osteoclastos são células de origem hematopoiéticas pluripotentes e se caracterizam por serem células grandes, multinucleadas, com grande quantidade de mitocôndrias, ricas em enzimas lisossômicas, ribossomos livres e extensos complexos de Golgi (STUART, 2005; SZEJNFELD, 2000).

A formação de osteoclastos, ativação e reabsorção são reguladas pela relação do receptor do ativador do fator nuclear Kappa (RANK), o RANKL (RANK-ligante), a osteoprotegerina (OPG), IL-1 (interleucina-1) e IL-6 (interleucina-6), fator-1

estimulador de colônia (CSF-1), hormônio paratireóide, 1,25-dihidroxivitamina D e calcitonina (LITTLE; ROGERS; FLANNERY, 2011; MACKIEWICZ et al., 2011).

Após se completar o crescimento esquelético, o osso sofre contínua remodelagem em resposta a estresses sobre o esqueleto, adaptação às alterações em estilo de vida e ingestões dietéticas, manutenção da concentração estabelecida de cálcio nos fluídos extracelulares, inflamações sistêmicas e doenças ósseas (ANDERSON, 2005).

A remodelação é um processo contínuo de destruição e renovação, relacionado à homeostasia de cálcio e fósforo, que permite a remoção de osso velho pela ação dos osteoclastos e a troca por osso novo pela ação dos osteoblastos (ERIKSEN, 2010).

O processo de remodelagem é iniciado com a fase de ativação, em seguida reabsorção, reversão e formação, respectivamente. O ciclo completo de remodelação, do início da reabsorção até a mineralização da nova matriz formada, completa-se geralmente, dentro de 8 a 12 semanas (STUART, 2005).

A taxa de remodelação óssea está aumentada em uma variedade de condições patológicas que afetam o esqueleto, incluindo pós-menopausa, hiperparatireoidismo, osteoporose e artrite reumatóide. Nestes distúrbios, as alterações sistêmicas das concentrações de hormônios ou citocinas pró-inflamatórias estimulam a reabsorção óssea (LITTLE; ROGERS; FLANNERY, 2011; MACKIEWICZ et al., 2011).

4.3 METABOLISMO ÓSSEO E CÁLCIO

No metabolismo ósseo normal, há constante remodelação óssea. Inúmeros fatores podem influenciar nas atividades dos osteoblastos e dos osteoclastos, ou sobre a homeostase do cálcio e hormônios calciotróficos, como o hormônio da paratireóide (PTH), 1,25 diidroxivitamina D e calcitonina (ERIKSEN, 2010).

O conteúdo mineral ósseo consiste principalmente de cálcio (Ca), fósforo (P) e magnésio (Mg). Estes minerais são absorvidos no intestino e regulados por ação dos hormônios calcitróficos que devem suprir o requerimento de aumento de massa óssea, especialmente da mineralização óssea, durante a fase de crescimento e remanejamento e da remodelação óssea, na fase adulta (SZEJNFELD, 2000).

O PTH, 1,25 diidroxivitamina D e a calcitonina são os principais hormônios envolvidos com a regulação do metabolismo mineral (ERIKSEN, 2010; PACIFIC, 2010).

O hormônio da paratireóide (PTH) é um hormônio polipeptídeo com 84 aminoácidos sintetizado nas glândulas paratireóides e sua ação fisiológica se faz diretamente no rim e osso e indiretamente no trato digestivo. Está envolvido na homeostase de cálcio e é um importante mediador no desenvolvimento do esqueleto e remodelação óssea (DATTA, 2011). Suas ações primordiais são: liberação de cálcio para o líquido extracelular; aumento da reabsorção de cálcio e diminuição de reabsorção de fosfato pelos túbulos renais; conversão de 25-hidroxicolecalciferol em 1,25 diidroxivitamina D, que por sua vez aumenta a absorção de cálcio pelos intestinos (DATTA, 2011; HALL; GUYTON, 2011).

No rim, o PTH determina a reabsorção de cálcio e magnésio e a excreção de fosfato e bicarbonato através de receptores específicos nos túbulos contorcidos distais. No osso, as ações do PTH são realizadas através dos osteoblastos que aumentam a produção de interleucina-6 e outras citocinas que, por sua vez, estimulam os osteoclastos a reabsorver o osso. O PTH age sobre a reabsorção, regulando a liberação de cálcio e fosfato para o líquido extracelular e quando secretado de forma contínua favorece a perda de massa óssea (PACIFIC, 2010).

A vitamina D é um nutriente essencial para a mineralização do esqueleto e manutenção da massa óssea, na sua forma ativa, a 1,25 diidroxivitamina D desempenha um papel essencial na homeostase de cálcio e fósforo, potente efeito de aumentar a absorção de cálcio no trato intestinal e apresenta efeitos significativos

sobre a deposição e a absorção óssea (ROSEN; GALLAGHER, 2011; TSIARAS; WEINSTOCK, 2011).

A principal função da vitamina D é atuar em conjunto com o PTH, na manutenção das concentrações de cálcio extracelular (CARNEVALE et al., 2010; HALL, GUYTON, 2011; TSIARAS; WEINSTOCK, 2011). Através do fígado e rins a vitamina D se converte ao produto final ativo, a 1,25 diidroxivitamina D que por sua vez, além de atuar nos ossos de forma permissiva na mineralização da matriz protéica óssea e nas paratireóides, também exerce um papel inibidor na produção de PTH (CHUNG et al., 2009; ROSEN; GALLAGHER, 2011; TSIARAS; WEINSTOCK, 2011).

A calcitonina, hormônio peptídico secretado pela glândula tireóide, diminui a concentração plasmática de cálcio e tem efeitos opostos aos do PTH. A calcitonina inibe diretamente a atividade osteoclástica (reabsorção) (HALL, GUYTON, 2011; KUO et al., 2012; TURNER et al., 2011).

O cálcio exerce inúmeras funções fisiológicas no organismo. A função estrutural principal está associada ao desenvolvimento e a manutenção óssea (BRONNE, 2003; CHUNG et al., 2009). Dentre outras funções, o cálcio é fundamental para a vasoconstrição e vasodilatação, transmissão de impulsos nervosos, contração muscular, metabolismo celular e serve como segundo mensageiro (por exemplo, cálcio citosólico, estímulo da remoção de cálcio) mediando efeitos de sinalização de membranas para a liberação de substâncias e hormônios (CHUNG et al., 2009).

Mais de 99% do cálcio corporal encontram-se nos ossos e dentes, principalmente sob a forma de hidroxiapatita, que é um cristal complexo basicamente composto de cálcio e de fosfato, e 1% no fluido extracelular (CHUNG et al., 2009). O cálcio difere de outros nutrientes por manter um estoque considerável e extremamente importante para a função de sustentação.

A absorção intestinal é a principal fonte de cálcio e também de fosfato disponível para atender as necessidades do corpo humano. A quantidade de cálcio

absorvido pelo trato gastrointestinal é determinada pela biodisponibilidade de cálcio dietético e pela capacidade intestinal de absorção (CHRISTAKOS et al., 2011; CHUNG et al., 2009; MARTINI, 2006).

A absorção de cálcio é realizada através de dois processos: absorção ativa transcelular saturável, estimulada pela 1,25 diidroxivitamina D e a absorção paracelular não-saturável, independente da forma ativa da vitamina D, determinada pela concentração de cálcio no lúmen intestinal (CHRISTAKOS et al., 2011; TSIARAS; WEINSTOCK, 2011). O cálcio pode ser transportado no sangue ligado à albumina e pré-albumina, complexado com sulfato, fosfato ou citrato, ou em sua forma livre (ionizado) (CHUNG et al., 2009).

A homeostase do cálcio é mantida pela integridade entre o trato gastrointestinal, rim e tecido ósseo. As concentrações de cálcio no sangue são controladas extracelularmente pelo hormônio da paratireóide, calcitriol (forma ativa da vitamina D) e calcitonina. As concentrações de cálcio intracelulares são mantidas a níveis relativamente baixos. O aumento das concentrações intracelulares de cálcio ocorre pela liberação estimulante de locais intracelulares (retículo endoplasmático, mitocôndria) e hormônios, facilitando o influxo nos locais extracelulares por difusão transmembrana ou de canais (TSIARAS; WEINSTOCK, 2011).

O cálcio e a 1,25 diidroxivitamina D interagem de forma complexa, podendo reduzir a absorção quando a ingestão for elevada, quando os níveis de 1,25 diidroxivitamina D estiverem reduzidos, ou quando o intestino for incapaz de responder à ação da 1,25 diidroxivitamina D (BRONNE, 2003; TSIARAS, WEINSTOCK, 2011). O PTH estimula a reabsorção óssea com a liberação de íons cálcio para a circulação e nos rins promove a reabsorção tubular do cálcio (CHUNG et al., 2009).

A adequada atuação dos hormônios e da absorção intestinal de cálcio é fundamental na manutenção da massa óssea e qualquer fator, dietético ou não, que interfira nesse sistema irá comprometer a massa óssea (HALL, GUYTON, 2011).

Algumas condições podem afetar a absorção intestinal de cálcio, como condições de absorção de cálcio aumentada, por fatores de crescimento, gravidez, lactação, reposição estrogênica e ingestão excessiva de sal, também associada a doenças granulomatosas, hiperparatireoidismo e hipercalcúria idiopática. Já condições de absorção de cálcio diminuída estão associadas à idade avançada, hipoparatiroidismo, insuficiência renal crônica, síndrome de má absorção (MORRIS; O'LOUGHLIN; ANDERSON, 2010).

Outro fator que se torna prejudicial à saúde óssea é a ingestão inadequada de cálcio, levando a implicações importantes no metabolismo ósseo e a perda de massa óssea (MARTINI, 2006).

Em 2010, o Instituto de Medicina divulgou novas ingestões dietéticas de referência para cálcio. A necessidade média estimada (EAR) de cálcio para o sexo masculino, na faixa etária de 19 a 70 anos de idade, é de 800mg/dia. O cálcio dietético está disponível principalmente no leite e derivados e em alguns vegetais verdes escuros e grãos. Na presença de outros componentes alimentares, como o ácido fítico (presente em derivados da soja, sementes e oleaginosas) e o oxalato (presente no espinafre, ruibarbo, feijão, cacau, cafeína) podem reduzir a absorção de cálcio (GARRIGUET, 2011; ROSS et al., 2011).

4.4 OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas, especialmente no quadril, coluna e punho, embora qualquer osso possa ser afetado (GARRIGUET, 2011; GRETCHEN, 2011; LIX et al., 2012).

A osteoporose têm sido considerada um problema de saúde pública em homens, com aumento estimado de baixa densidade mineral óssea em homens

jovens, particularmente, um aumento de risco para sofrer uma fratura (GRETCHEN, 2011; ORWIG et al., 2011).

A osteoporose é classificada em primária e secundária. A primária ocorre como um resultado de qualquer mudança óssea relacionada com a idade ou causas idiopáticas, já a secundária é muitas vezes o resultado do estilo de vida, medicamentos e outras doenças (GRETCHEN, 2011).

Segundo os dados da Fundação Nacional de Osteoporose (NOF), 10 milhões de americanos são afetados por osteoporose e 34 milhões por baixa massa óssea ou osteopenia. As mulheres são muito mais propensas que os homens a ser diagnosticadas com osteoporose e osteopenia (DAWSON-HUGHES; LOOKER; TOSTESON, 2010; ORWIG et al., 2011). A NOF estima que a prevalência global da osteoporose aumentará em quase 50% até 2020 e 61,4 milhões de adultos nos Estados Unidos são esperados para serem afetados com perda da massa óssea (DAWSON-HUGHES; LOOKER; TOSTESON, 2010).

No Brasil, dados do Ministério da Saúde relataram um aumento nos gastos (mais de R\$ 80 milhões por ano) com internações e medicamentos para tratamento da osteoporose. Entre as mulheres foram 20.778 mil internações em 2009 e entre os homens 10.020 mil (dados até outubro). Em 2001, esse número foi bem menor, 15 mil internações do sexo feminino e 7 mil do sexo masculino (DATA SUS, 2012).

Existem vários fatores que parecem ser mais preditivo de desenvolver osteoporose ou osteopenia em homens, tais fatores são influenciados pela idade, tabagismo, baixo peso corpóreo, perda de peso, história familiar, fratura prévia, uso de álcool, uso de glicocorticóides, inatividade física, deficiência de vitamina D e ingestão inadequada de cálcio (ORWIG et al., 2011).

Outros fatores para perda de massa óssea são os efeitos diretos da inflamação e os efeitos dos tratamentos medicamentosos. Doença inflamatória pode aumentar a reabsorção óssea e diminuir a formação óssea, resultando em um desacoplamento de formação óssea a partir de reabsorção em favor da reabsorção em excesso (MACKIEWICZ et al., 2011).

Outro fator importante para a redução da densidade mineral óssea são as complicações metabólicas da infecção pelo HIV e seu tratamento com TARV. A prevalência de osteoporose é estimada três vezes maior em infectados pelo HIV do que nos controles não infectados (BANDER; PARCZEWSKI, 2012; COURNIL et al., 2012; CZEPIEL et al., 2012; GRETCHEN, 2011; WALKER; BROWN, 2012).

Vários estudos indicam que a infecção pelo HIV, duração dessa infecção, viremia elevada e baixa contagem dos linfócitos T CD4+ estão associados com o aumento de risco para baixa densidade mineral óssea e fragilidade à fraturas (COTTER; POWDERLY, 2011, STONE et al., 2010). Apesar da preocupação crescente sobre esta complicação, o impacto sobre os ossos de indivíduos infectados pelo HIV e seu tratamento em países com recursos limitados são mal documentados (COURNIL et al., 2012; WOMACK et al., 2011).

Estudos mostraram que as proteínas virais (Vpr e gp120) estimulam a atividade dos osteoclastos e especificamente as proteínas virais codificadas pelos gene gag p55 suprimem a atividade dos osteoblastos e aumentam a apoptose dos osteoblastos (BANDER; PARCZEWSKI, 2012; WALKER; BROWN, 2012). Além disso, as citocinas inflamatórias, como a fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6 promovem a osteoclastogênese e a reabsorção óssea. Altas concentrações de RNA-HIV têm sido associada com concentrações elevadas do receptor do ativador do fator nuclear Kappa ligante, uma citocina secretada pelos osteoblastos que promove a formação de osteoclastos (WALKER; BROWN, 2012).

Os hormônios sistêmicos têm um papel importante sobre a DMO nos homens, por estarem envolvidos no processo da perda óssea, dentre eles, incluem: o hormônio da paratireóide (PTH) que em excesso resulta na reabsorção óssea mais rápida do que a formação de osso, conduzindo à deterioração da microarquitetura do tecido ósseo (LIN WP; LIN J, 2011; ORWIG et al., 2011).

A 1,25 diidroxivitamina D interage com o cálcio dietético de forma complexa para determinar a absorção e quando os níveis estão reduzidos pode ocorrer redução da absorção do cálcio. A síntese de PTH é também regulada pela forma

ativa da vitamina D (GARRIGUET, 2011; ROSEN; GALLAGHER, 2011; ROSS et al., 2011; TSIARAS; WEINSTOCK, 2011).

A calcitonina atua diretamente nos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea e as concentrações sanguíneas de cálcio ionizado, sendo o cálcio ionizado o principal regulador da secreção deste hormônio (HEATH; SIZEMORE, 1977; KUO et al., 2012; ZHONG; ARMBRECHT; CHRISTAKOS, 2009).

Além do PTH e da vitamina D, outros hormônios também interferem na manutenção da massa óssea. Estudos mostraram que a testosterona é essencial para o desenvolvimento e manutenção do pico de massa óssea ao longo da vida e um nível baixo pode levar a perda de massa óssea (GRETCHEN, 2011; HOPPE et al., 2011; LEBLANC et al., 2009). Já a diminuição do nível do hormônio estimulante da tireóide (TSH) no homem pode ser correlacionado com a baixa densidade mineral óssea (GRETCHEN, 2011).

Vários estudos têm explorado o papel do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I) na regulação do metabolismo ósseo em homens. O IGF-I é sintetizado em tecidos, incluindo numerosos osteoblastos. Sendo o esqueleto um dos maiores reservatórios de circulação de IGF-I. Segundo Lin WP e Lin J (2011) a diminuição dos níveis séricos de IGF-I está associada com aumento do risco de fraturas.

Atualmente, a determinação da massa óssea é o melhor parâmetro mensurável do padrão ósseo e o melhor preditor de riscos de fraturas. Várias técnicas estão disponíveis para a avaliação da massa óssea, sendo a mais amplamente utilizada a medida por absorciometria de raios X com energia dupla (DXA).

A DXA tornou-se padrão-ouro para diagnóstico de osteoporose, com alta reprodutibilidade, acurácia e de rápida realização e pode detectar uma baixa DMO de até 1% (GRETCHEN, 2011). Esta técnica compara, através de duas diferentes fontes de raio X, o tecido macio e o osso, em seguida, subtrai do tecido mole,

deixando uma estimativa da DMO do esqueleto (EASTELL, 2009; LASH et al., 2009).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu, em publicações técnicas de 1994, os critérios operacionais para as medidas de massa óssea baseados no desvio-padrão em relação ao adulto jovem. Os critérios são os seguintes: a) normal: desvio-padrão de até -1,00 (*T-score* de 0 a -1); b) osteopenia: desvio-padrão compreendido entre -1,00 até -2,50 (*T-score* entre -1 e -2,5); c) osteoporose: desvio-padrão menor ou igual a -2,50 (*T-score* $\leq$ -2,50) (NETTO; COUTINHO; SOUZA, 2007).

A *International Society for Clinical Densitometry* – ISCD, em 2005, publicou a recomendação do *T-score* e dos padrões da OMS apenas para mulheres após a menopausa e para homens com idade igual ou superior a 50 anos. Em mulheres antes da menopausa e homens com menos de 50 anos, recomendou a utilização do *Z-score*, com as seguintes classificações: a) “abaixo do estimado para a faixa etária”: *Z-score* $\leq$ -2,00; b) “dentro do estimado para a faixa etária”: *Z-score* $>$ -2,00.

Associada à densitometria óssea, os clássicos parâmetros bioquímicos realizados para detectar a etiologia responsável para a variação de massa óssea em homens, são: cálcio, fósforo, 25(OH) vitamina D, creatinina, uréia, IGF-I, PTH, TSH e testosterona (LIN WP; LIN J, 2011).

Além disso, os marcadores de remodelação óssea são considerados indispensáveis para a avaliação dinâmica do esqueleto que complementa a mensuração estática da densidade mineral óssea. Os principais marcadores do metabolismo ósseo incluem: os marcadores de formação óssea: osteocalcina, fosfatase alcalina óssea, peptídeo carboxi-terminal do procolágeno I (PICP), peptídeo amino-terminal do procolágeno I (PINP) e os de reabsorção óssea: fosfatase ácida tartarato-resistente, hidroxiprolina, calciúria, piridinolina, deoxipiridinolina e os telopeptídeos das ligações cruzadas do colágeno tipo I (N-Tx e C-Tx) (CZEPIEL et al., 2012; SZEJNFELD, 2000).

A osteocalcina é uma proteína não colágena mais abundante no osso e dentina, não é um marcador de reabsorção óssea, pois é totalmente destruída pela reabsorção mediada pelos osteoclastos. Possui em sua estrutura três ácidos gama-carboxiglutâmico que lhe conferem a peculiaridade de se ligar ao cálcio (BIVER et al., 2012; CALLE et al., 2011; CONFAVREUX, 2011).

A fosfatase alcalina óssea desempenha um papel importante na mineralização da matriz óssea e outros tecidos. Sua atividade é necessária para a mineralização normal do osteóide durante a modelagem e remodelagem óssea. Os osteoblastos sintetizam colágeno e outros componentes da matriz óssea que são a principal fonte de fosfatase alcalina no osso (CALLE et al., 2011).

Os fragmentos de pró-colágeno (PICP e PINP) são liberados na circulação sanguínea durante o processo de síntese de matriz óssea e ambos apresentam boa correlação entre seus níveis séricos. O PICP apresenta baixa especificidade como marcador de atividade osteoblástica em relação aos marcadores de formação, osteocalcina e fosfatase alcalina óssea (CHUBB, 2012).

A fosfatase ácida tartarato-resistente (TRACP) é uma enzima lisossômica encontrada nos osteoclastos e há relatos de falta de especificidade e sensibilidade desta enzima (BLUMER et al., 2012; SARAIVA; CASTRO, 2002).

A hidroxiprolina representa aproximadamente 13% do conteúdo da molécula de colágeno. Este marcador correlaciona-se fracamente com a reabsorção óssea e não é específica do tecido ósseo (SARAIVA; CASTRO, 2002; SZEJNFELD, 2000).

As medidas de cálcio urinário têm baixa sensibilidade e especificidade, pois pode ser afetada pela dieta, função renal e ação de hormônios (PTH e estrogênios). Baixos valores de cálcio urinário dificilmente serão encontrados em pacientes com alta remodelação óssea, exceto quando o esqueleto está pouco mineralizado devido à deficiência de vitamina D ou à secreção excessiva de PTH (EMKEY RD; EMKEY GR, 2012).

A deoxipiridinolina e a piridinolina são liberadas de forma livre ou acopladas aos fragmentos do colágeno durante o processo de reabsorção óssea. Seus níveis não são alterados pela dieta, sendo excretada pela urina na forma não metabolizada.

A deoxipiridinolina é mais específica para o tecido ósseo, uma vez que a piridinolina difere pela presença de um grupo hidroxila e por ser derivada da cartilagem articular e dos tecidos moles. Os telopeptídeos das ligações cruzadas do colágeno tipo I são liberados durante o processo de reabsorção óssea e apresentam maior correlação com a deoxipiridinolina urinária, podendo ser dosados tanto no sangue como na urina (CHUBB, 2012; EASTELL, 2009).

4.5 EFEITOS DA TARV SOBRE O METABOLISMO ÓSSEO

Os avanços da terapia antirretroviral (TARV) resultaram em melhora da sobrevida dos pacientes com a infecção pelo HIV. Apesar do sucesso da terapia, estudos vêm demonstrando efeitos adversos do uso da TARV, tais como doenças ósseas, osteopenia e osteoporose (BRIOT et al., 2011; CZEPIEL et al., 2012).

Os estudos de Cotter e Powderly (2011) e Haskelberg, Carr e Emery (2011) mostraram dois mecanismos para a redução da DMO em pacientes infectados pelo HIV. Em primeiro lugar, relataram que o metabolismo ósseo é alterado por efeitos diretos do HIV nos osteoclastos e osteoblastos ou indiretamente pela inflamação generalizada, promovendo apoptose dos osteoblastos, reduzindo a funcionalidade destas células e promovendo a reabsorção óssea, portanto, ocasionando a redução na DMO, sendo mais agravante com os efeitos adversos da introdução da TARV. Em segundo lugar, relataram que pacientes infectados pelo HIV representam uma população com excesso de fatores de risco (perda de peso, tabagismo, aumento do metabolismo basal) que predispõe à osteopenia.

As alterações no metabolismo ósseo e massa óssea reduzida são acometidos tanto em jovens como em adultos mais velhos infectados pelo HIV em tratamento

com a TARV. Estes pacientes infectados pelo HIV em uso da TARV têm maior risco de osteoporose em comparação com aqueles que são virgem de tratamento (ZUCCOTTI et al., 2010).

Vários estudos recentes em humanos e *in vitro* têm demonstrado o papel do tratamento da TARV em alterar a massa óssea (WALKER; BROWN, 2012; ZUCCOTTI et al., 2010). Estudo de Brown et al. (2009) avaliaram o impacto inicial da TARV na densidade mineral óssea e, em geral, mostrou a perda de 2 a 6% da DMO após 48 a 96 semanas de terapia, independente do tipo de esquema antirretroviral, sendo esta porcentagem de perda óssea maior do que se espera pelo próprio envelhecimento.

Stellbrink et al. (2010) e Walker e Brown (2012) relataram que a perda da DMO com o início da TARV é explicado por um rápido aumento na remodelação óssea e aumentos significativos na osteocalcina (marcador de formação óssea) e C-telepeptídeos (marcador de reabsorção óssea).

A quantificação baixa dos linfócitos T CD4+ está associada com maior redução na DMO, o que implica, que o início mais precoce da TARV irá agravar a perda de massa óssea (WALKER; BROWN, 2012).

A TARV, com esquema de ITRNs associa-se a um aumento no risco de incidências de fraturas. Em modelos experimentais mostraram especificamente que o tenofovir (ITRNs) prejudica a mineralização óssea (WALKER; BROWN, 2012). Outro estudo recente mostrou que a classe de ITRNs resultou na perturbação da expressão gênica de osteoblastos e que essas mudanças implicam em defeito na função dos osteoblastos, conduzindo à diminuição da formação óssea e resultando na redução da densidade mineral óssea (GRIGSBY et al., 2010).

Estudos clínicos randomizados comparando a DMO em tratamento com regime de tenofovir (ITRNs) vs não tenofovir, encontraram que o tenofovir diminuiu significativamente a DMO no quadril e coluna (WALKER; BROWN, 2012). Briot et al. (2011) mostraram que os pacientes iniciando um regime de monoterapia com IP (lopinavir) ou terapia tríplice com IP combinado com dois ITRNs (zidovudina e

lamivudina) demonstraram perda óssea significativa e semelhante após 48 semanas de tratamento.

Estudo recente de McComsey et al. (2010) comparou a perda óssea com os três diferentes esquemas de classes da TARV, tais como: tenofovir (ITRNs), efavirenz (ITRNNs) e atazanavir (IP). As três classes diferentes conduziram a perda da DMO, que após 48 semanas foi estabilizada, mas o tenofovir (ITRNs) foi associado à maior perda significativa da DMO no quadril e coluna.

Segundo relato de Childs et al. (2010) o tenofovir, um regime da classe de ITRNs, afeta as células tubulares renais e causa perda de eletrólito levando a desmineralização óssea. E a deficiência de vitamina D em pacientes em uso de tenofovir aumenta a concentração sérica de PTH que por sua vez aumenta a remodelação óssea levando à uma redução da massa óssea.

A doença óssea, particularmente as alterações no metabolismo ósseo, é comum em pacientes infectados pelo HIV. Sendo importante considerar as complicações metabólicas da infecção pelo HIV e o tratamento com a TARV que leva a baixa DMO. A causalidade é certamente multifatorial, envolvendo questão de estilo de vida, idade, baixo peso corpóreo, ingestão inadequada de cálcio, inatividade física, em conjunto com a duração da infecção pelo HIV e tempo de uso da TARV (COTTER; POWDERLY, 2011).

REFERÊNCIAS

ANDERSON JJB. Nutrição e Saúde Óssea (cap. 27). In: L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump. **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**, 11ªed. São Paulo: Roca, 2005, p. 614-616.

ARNSTEN JH.; FREEMAN R.; HOWARD AA.; MOORE MF.; YUNGTAI LO; KLEIN RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. **Aids**, v. 21, n. 5, p. 617-623, 2007.

BANDER D., PARCZEWSKI M. Osteoporosis and vitamin D deficiency in HIV-infected patients: Genetic and classical factors compared to the HIV-associated ones. **HIV & AIDS Review**, v.11, n. 1, p. 1-4, 2012.

BARRÉ-SINOUSSE F., CHERMAN JC., REY F., NUGEYRE MT., CHAMARET S., GRUEST J., DAUGUET C., AXLER-BLIN C., VÉZINET-BRUN F., ROUZIOUX C., ROZENBAUN W., MONTAGNER L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. **Science**, v.220, p.868-871, 1983.

BIVER E., CHOPIN F., COIFFER G., BRENTANO TF., BOUVARD B., GARNERO P., CORTET B. Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. **Joint Bone Spine**, v. 79, n. 1, p. 20-25, 2012.

BLUMER MJF., HAUSOTT B., SCHWARZER C., HAYMAN AR., STEMPEL J., FRITSCH H. Role of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) in long bone development. **Mechanisms of Development**, v. 129, p. 162-176, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico AIDS-DST, ano VIII, nº1, 2011. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim_epidemiologico_2011>. Acesso em: 10 jun. 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Recomendações para terapia antirretroviral para adultos vivendo com HIV/aids no Brasil – 2012. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/52140/consenso_adulto2012_principais_mudancas_pdf_11946.pdf. Acesso em: 29 jan. 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Programa Nacional de DST/AIDS. Ministério da Saúde do Brasil, 2008. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/main.asp?View={CEBD192A-348E-4E7E-8735-B30000865D1C}&Mode=1>>. Acesso em: 10 jun. 2012.

BRIOT K., KOLTA S., FLANDRE P., BOUÉ F., VAN PN., CODAR C I., NORTON M., DELFRAISSY JF., ROUX C. Prospective one-year bone loss in treatment-naïve HIV+ men and women on single or multiple drug HIV therapies. **Bone**, v. 48, n. 5, p. 1133-1139, 2011.

BRONNE F. Calcium nutrition and metabolism. **Dent Clin N Am**, v. 47, p. 209-224, 2003.

BROWN TT., MCCOMSEY GA., KING MS., QAQISH RB., BERNSTEIN BM., DA SILVA BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 51, p. 554–61, 2009.

BUCKWALTER JA., COOPER RR. Bone structure and function. **Instr Course Lect**, v. 36, p. 27-48, 1987.

BUSHINSKY DA., MONK RD. Electrolyte quintel: calcium. **Lancet**, v. 352, n. 9124, p. 306-11, 1998.

CALLE JD., SANUDO C., VERDE LS., RENEDO RJG., AROZAMENA J., RIANCHO JA. Epigenetic regulation of alkaline phosphatase in human cells of the osteoblastic lineage. **Bone**, v. 49, n. 4, p. 830-838, 2011.

CAMPOS LN.; CESAR CC.; GUIMARAES MDC. Quality of life among HIV-infected patients in Brazil after initiation of treatment. **Clinics**, v. 64, n. 9, p. 867-875, 2009.

CAPEAU J. Premature aging in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients: detection, pathophysiological mechanisms and management. **Bull Acad Natl Med**, v. 195, n. 9, p. 2013-22, 2011.

CARNEVALE V., NIEDDU L., ROMAGNOLI E., BATTISTA C., MASCIA M. L., CHIODINI I., et. al. Regulation of PTH secretion by 25- ydroxyvitamin D and ionized calcium depends on vitamin D status: A study in a large cohort of healthy subjects. **Bone**, v. 47, p. 626–630, 2010.

CDC - Centers for Disease Control and Prevencion. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents, 2012a. Disponível em: <<http://www.aidsctc.org/aidsctc?page=etres-display&resource=etres-6>>. Acesso em: 10 maio, 2012.

CDC - Centers for Disease Control and Prevencion. HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems, 2012b. Disponível em: <http://www.aidsctc.org/aidsctc?page=cg-205_hiv_classification>. Acesso em: 3 maio, 2012.

CDC – Centers for Disease Control and Prevencion. Issues Affecting ART Success: Adherence, ARV Toxicity, Drug Interactions, 2012c. Disponível em: <http://www.aidsctc.org/aidsctc?page=etres-display&resource=etres-6>. Acesso em: 10 maio, 2012.

CHILDS KE., FISHMAN SL., CONSTABLE C., et. al. Short communication: inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 26, n. 8, p. 855–859, 2010.

CHOPRA KF; TYRING SK. Current antiretroviral therapy in the treatment of HIV infection. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 16, n. 3, p. 224-234, 1997.

CHRISTAKOS S., DHAWAN P., PORTA A., MADY LJ., SETH T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. **Mol Cell Endocrinol**, v. 347, n. 1-2, p. 25-9, 2011.

CHUBB PSA. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum. **Clinical Biochemistry**, v. 45, n. 12, p. 928-935, 2012.

CHUNG M., BALK EM., BRENDEN M., IP S., LAU J., LEE J., LICHTENSTEIN A., PATEL K., RAMAN G., TATSIONI A., TERASAWA T., TRIKALINOS TA. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. **Evid Rep Technol**, v. 183, p. 1-420, 2009.

CONFAVREUX CB. Bone: from a reservoir of minerals to a regulator of energy metabolism. **Kidney Int Suppl**, v. 121, p. 14-9, 2011.

COTTER AG., POWDERLY WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: Hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 3, p. 501-515, 2011.

COURNIL A., EYMARD-DUVERNAY S., DIOUF A., MOQUET C., COUTHERUT J., NGOM GUEYE NF., et. al. Reduced quantitative ultrasound bone mineral density in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Senegal. **PLoS One**, v. 7, n. 2, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0031726

CZEKANSKA EM., STODDART MJ., RICHARDS RG., HAYES JS. In search of an osteoblast cell model for in vitro research. **Eur Cell Mater**, v. 9, n. 24, p. 1-17, 2012.

CZEPIEL J., BIESIADA G., MACH T., GARLICKI A. Osteopenia and osteoporosis among patients with human immunodeficiency virus infection. **HIV & AIDS Review**, v. 11, p. 37-41, 2012.

DATA SUS – Ministério da Saúde. Quedas de idosos. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=33674&janela=1>. Acesso em: 24 maio, 2012.

DATTA NS. Osteoporotic fracture and parathyroid hormone. **World J Orthop**, v. 18, n. 2, p. 67-74, 2011.

DAWSON-HUGHES B., LOOKER AC., TOSTESON NA., et al. The potential impact of new National Osteoporosis Foundation guidance on treatment patterns. **Osteoporos Int**, v. 21, p. 41–52, 2010.

DEEKS SG. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. **Top HIV Med**, v. 17, n. 4, p. 118-23, 2009.

DEEKS SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. **Annu Rev Med**, v. 62, p. 141-55, 2011.

DUGGAL S., CHUGH TD., DUGGAL AK. HIV and Malnutrition: Effects on Immune System. **Clinical and Developmental Immunology**, p.8, 2012.

DUTRA CDT., LIBONATI RMF. Abordagem metabólica e nutricional da lipodistrofia em uso da terapia antiretroviral. **Rev. Nutr**, v. 21, n. 4, 2008.

EASTELL R. Osteoporosis. **Medicine**, v. 37, n. 9, p. 475-480, 2009.

EMKEY RD., EMKEY GR. Calcium Metabolism and Correcting Calcium Deficiencies. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 41, n. 3, p. 527-56, 2012.

ENDO H., KOBAYASHI H., NOBUSHIMA H., SHIBUKAWA Y., TAZAKI M., SUEISHI K. Prepulse facilitation of calcium channel current in osteoblasts. **Bull Tokyo Dent Coll**, v. 53, n. 1, p. 33-6, 2012.

ERIKSEN EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 11, n. 4, p. 219-27, 2010.

FAZZALARI NL., MARTIN BL., REYNOLDS KJ., CLEEK TM., BADIEI A., BOTTEMA MJ. A model for the change of cancellous bone volume and structure over time. **Math Biosci**, v. 240, n. 2, p. 132-40, 2012.

FERREIRA BE., OLIVEIRA IM., PANIAGO AM. Quality of life of people living with HIV/AIDS and its relationship with CD4+ lymphocytes, viral load and time of diagnosis. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 1, p. 75-84, 2012.

FONSECA, CARVALHO L., et. al. Evaluation of inadequate anti-retroviral treatment in patients with HIV/AIDS. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 45, n. 2, p. 151-155, 2012.

GARRIGUET D. Bone health: osteoporosis, calcium and vitamin D. **Health Rep**, v. 22, n. 3, p. 7-14, 2011.

GRETCHEN MD. Osteoporosis in men. **Journal of Men's Health**, v. 8, n. 1, p. 72-82, 2011.

GRIGSBY IFPL., MANSKY LM., GOPALAKRISHNAN R., CARLSON AE., MANSKY KC. Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles: Implications for bone mineral density loss. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 394, n. 1, p. 48-53, 2010.

HALL JE., GUYTON CA. Paratormônio, calcitonina, metabolismo de cálcio e fosfato, vitamina D, ossos e dentes (cap. 79). **Tratado de Fisiologia Médica**, 12ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, p. 1005-1018.

HASKELBERG H., CARR A., EMERY S. Bone turnover markers in HIV disease. **AIDS Ver**, v. 13, p. 240-50, 2011.

HEATH H., SIZEMORE GW. Plasma Calcitonin in Normal Man differences between men and women. **J Clin Invest**, v. 60, n. 5, p. 1135-1140, 1977.

HOPPE E., MOREL G., BIVER E., BORG S., CHOPIN F., LEGRAND E. Male osteoporosis: do sex steroids really benefit bone health in men? **Joint Bone Spine**, v. 78, n. 2, p. 191-196, 2011.

ISCD - The International Society for Clinical Densitometry. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. 2007. Disponível em: www.iscd.org. Acesso em: 15 mar. 2012.

KUO YJ., TSUANG FY., SUN JS., LIN CH., CHEN CH., LI JY., HUANG YC., CHEN WY., YEY CB. , SHYU JF. Calcitonin Inhibits SDGP-Induced Osteoclast Apoptosis and Increases Its Efficacy in a Rat Model of Osteoporosis. **PLoS One**, v. 7, n. 7, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0040272

LASH RW., NICHOLSON JM., VELEZ L., HARRISON RV., MCCORT J. Diagnosis and Management of Osteoporosis. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 36, n. 1, p. 181-198, 2009.

LEBLANC ES., NIELSON CM., MARSHALL LM. et. al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels on fracture risk in older men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 9, p. 3337-3346, 2009.

LIN WP., LIN J. Parathyroid hormone for osteoporosis treatment. **Formosan Journal of Musculoskeletal Disorders**, v. 2, n. 4, p. 113-117, 2011.

LITTLE N., ROGERS B., FLANNERY M. Bone formation, remodelling and healing. **Surgery (Oxford)**, v. 29, n. 4, p. 141-145, 2011.

LIX LM., AZIMAE M., OSMAN BA., CAETANO P., MORIN S., METGE C., GOLTZMAN D., KREIGER N., PRIOR J., LESLIE WD. Osteoporosis-related fracture case definitions for population-based administrative data. **BMC Public Health**, v. 18, n. 12, p. 301, 2012.

MACKIEWICZ Z., NIKLINSKA WE., KOWALEWSKA J., CHYCZEWSKI L. Bone as a source of organism vitality and regeneration. **Folia Histochem Cytobiol**, v. 49, n. 4, p. 558-69, 2011.

MARTINI LA. Cálcio e Fósforo (cap. 14). In: Cardoso M. A. **Nutrição e Metabolismo**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006 p. 219-228.

MCCOMSEY G., KITCH D., DAAR E., et. al. Bone and limb fat outcomes of ACTG A5224s, a substudy of ACTG A5202: a prospective, randomized, partially blinded phase III trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for initial treatment of HIV-1 infection. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections, 2010, San Francisco. Disponível em: < http://www.natap.org/2010/CROI/croi_20.htm. Acesso em: 10 mar. 2012.

MODARRESI R.; XIANG Z.; YIN M.; LAURENCE J. WNT/beta-catenin signaling is involved in regulation of osteoclast differentiation by human immunodeficiency virus protease inhibitor ritonavir: relationship to human immunodeficiency virus-linked bone mineral loss. **Am J Pathol**, v. 174, n. 1, p. 123-35, 2009.

MONTESSORI V.; PRESS N.; HARRIS M.; AKAGI L.; MONTANER JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. **Canadian Medical Association Journal**, v. 20, n. 2, p.170, 2004.

MORRIS HA., O'LOUGHLIN PD., ANDERSON PH. Experimental evidence for the effects of calcium and vitamin D on bone: a review. **Nutrients**, v. 2, n. 9, p. 1026-35, 2010.

MURPHY, MARY J. Bone mineral density loss is common complication in HIV infection. **HIV Clinician**, v. 21, n. 3, p. 1-4, 2009.

NETTO SO., COUTINHO LOL., SOUZA DC. ANÁLISE DA NOVA CLASSIFICAÇÃO DE LAUDOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA. **Radiol Bras**, v. 40, n. 1, p. 23-25, 2007.

OLCZAK A.; PAWLOWSKA M.; DROZDZ W. Influence of antiretroviral therapy on bone tissue metabolism in patients with HIV. **Przegl Epidemiol**, v. 62, n. 1, p. 155-62, 2008.

ORWIG DL., CHILES N., JONES M., HOCHBERG MC. Osteoporosis in Men: Update 2011. **Rheum Dis Clin North Am**, v. 37, n. 3, p. 401-414, 2011.

PACCINI MK., GLANER MF. Densidade mineral óssea e absorptometria de raio-x de dupla energia. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 10, p. 92-99, 2008.

PACIFIC R. The immune system and bone. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 503, n. 1, p. 41-53, 2010.

PAN G., YANG Z., BALLINGER SW and MCDONALD JM. Pathogenesis of Osteopenia/Osteoporosis Induced by Highly Active Antiretroviral Therapy for AIDS. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1068, p. 297-308, 2006.

QUAGLIARELLO V. The Acquired Immunodeficiency Syndrome: Current Status. **Yale J Biol Med**, v. 55, n. 5-6, p. 443-452, 1982.

ROSEN CJ., GALLAGHER JC. The 2011 IOM Report on Vitamin D and Calcium Requirements for North America: Clinical Implications for Providers Treating Patients With Low Bone Mineral Density. **Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health**, v. 14, n. 2, p. 79-84, 2011.

ROSS AC., TAYLOR CL., YAKTINE AL., DEL VALLE HB. Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. National Academy of Sciences. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board, 2011. Disponível em: <<http://www.iom.edu/vitamind>> Acesso em: 13 mar. 2012.

SARAIVA GL., CASTRO ML. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 1, 2002.

SCHAURICH D.; COELHO DF.; MOTTA GC. A cronicidade no processo saúde – doença: repensando a epidemia da aids após os antiretrovirais. **Rev. Enferm**, v. 14, n. 13, p. 455-462, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA - Manual prático sobre as alterações metabólicas e vasculares no HIV/AIDS, 2007. Disponível em: <[http://www.infectologia.org.br/anexos/fórum alterações % 20 metabólicas %20 e %20 cardiovasculares %20 no % 20 HIV-Aids.pdf](http://www.infectologia.org.br/anexos/fórum%20alterações%20metabólicas%20e%20cardiovasculares%20no%20HIV-Aids.pdf)> Acesso em: 20 jun. 2012.

SOTO-RIFO R., LIMOUSIN T., RUBILAR PS., RICCI EP., DÉCIMO D., MONCORGÉ O., TRABAUD MA., ANDRÉ P., CIMARELLI A., OHLMANN T. Different effects of the TAR structure on HIV-1 and HIV-2 genomic RNA translation. **Nucleic Acids Res**, v. 40, n. 6, p. 2653-67, 2012.

STELLBRINK HJ, ORKIN C., ARRIBAS JR., et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. **Clin Infect Dis**, v. 51, n. 8, p. 963–72, 2010.

STONE B., DOCKRELL D., BOWMAN C., MCCLOSKEY E. HIV and bone disease. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 503, n. 1, p. 66-77, 2010.

STUART H. RALSTON. Structure and metabolism of bone. **Medicine**, v. 33, n. 12, p. 58-60, 2005.

SUDHARSHAN S.; BISWAS J. Introduction and immunopathogenesis of acquired immune deficiency syndrome. **Indian J Ophtalmol**, v. 56, n.5, p. 357-362, 2008.

SZEJNFELD VL. Composição e organização do osso (cap 1). Remodelação óssea (cap. 2). Homeostasia mineral (cap. 3). Regulação hormonal do metabolismo mineral (cap. 4). **Osteoporose – diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Sarvier, 2000, p.3-39.

THOMAS J.; DOHERT SM. HIV infection-arisk factor for osteoporosis. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 33, n. 3, p. 281-91, 2003.

TSIARAS WG., WEINSTOCK MA. Factors influencing vitamin D status. **Acta Derm Venereol**, v. 91, n. 2, p. 115-24, 2011.

TURNER AG., TJAHYONO F., CHIU WSM., SKINNER J., SAWYER RS., MOORE AJ., MORRIS HA., FINDLAY DM., ZAJAC JD., DAVEY RA. The role of the calcitonin receptor in protecting against induced hypercalcemia is mediated via its actions in osteoclasts to inhibit bone resorption. **Bone**, v. 48, n. 2, p. 354-361, 2011.

UNAIDS/WHO – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)/World Health Organization (WHO). Aids epidemic update 2011. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf> Acesso em: 8 maio 2012.

VERMUND SH., BROWN AJ L. The HIV Epidemic: High-Income Countries. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 2, n. 5, 2012. doi: 10.1101/cshperspect.a007195.

WALKER HV., BROWN TT. Bone loss in the HIV-infected patient: evidence, clinical implications, and treatment strategies. **J Infect Dis**, v. 205, n. 3, p. 391-8, 2012.

WALTERS JR. The role of intestine in bone homeostasis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 15, n. 8, p. 845-9, 2003.

WASTI SP., SIMKHADA P., RANDALL J., FREEMAN JV., VAN TEIJLINGEN E. Factors influencing adherence to antiretroviral treatment in Nepal: a mixed-methods study. **PLoS One**, v. 7, n. 5, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0035547.

WEISS RA. Twenty-five years of human immunodeficiency virus research: successes and challenges. **Clin Exp Immunol**, v. 152, n. 2, p. 201-10, 2008.

WOMACK JA., GOULET JL., GIBERT C., BRANDT C., CHANG CC, et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. **PLoS One**, v. 6, n. 2, 2011. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01601.x.

YOUNG J., PSICHOGIOU M., MEYER L., AYAYI S., GRABAR S., RAFFI F., REISS P., et. al. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. **PLoS Med**, v. 9, n. 3, 2012. doi:10.1371/journal.pmed.1001194.

ZHONG Y., ARMBRECHT HJ., CHRISTAKOS S. Calcitonin, a Regulator of the 25-Hydroxyvitamin D₃ 1 α -Hydroxylase Gene. **J Biol Chem**, v. 284, n. 17, p. 11059-11069, 2009.

ZUCCOTTI G., VIGANO A., GABIANO C., GIACOMET V., MIGNONE F., STUCCHI S., MANFREDINI V., MARINACCI F., MORA S. Antiretroviral therapy and bone mineral measurements in HIV-infected youths. **Bone**, v.46, n. 6, p. 1633-1638, 2010.

CAPÍTULO II

INFLUÊNCIA DO TEMPO DE USO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES SOROPOSITIVOS PARA HIV

Autores: Erika Grasiela Marques de Menezes Barbosa¹, Alcyone Artioli Machado², Francisco Jose Albuquerque de Paula², Francisco de Assis Pereira², Fernando Barbosa Júnior³, Anderson Marliere Navarro².

Afiliação:

¹ Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo – UNESP.

² Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP.

³ Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FCFRP/USP.

Autor Correspondente: Erika Grasiela Marques de Menezes Barbosa. Endereço: Avenida Bandeirantes, 3900. Monte Alegre, 14049-900. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Telefone-fax: (55) (16) 3602 2466. erikagmm7@yahoo.com.br

Artigo submetido à: *Clinical Nutrition*

Qualis A1

RESUMO

Objetivo: investigar a influência do tempo de uso dos diferentes esquemas da terapia antirretroviral (TARV), na densidade mineral óssea de indivíduos soropositivos para HIV. **Métodos:** Estudo transversal com 50 homens adultos, soropositivos para HIV atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, nos quais realizou-se *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA), análise bioquímica do cálcio, avaliação do consumo alimentar de macronutrientes e de cálcio e medidas antropométricas. Os participantes foram subdivididos segundo o uso ou não da TARV, sendo Grupo A: 10 participantes virgem de tratamento; Grupo B: com tratamento > 2 anos, subdivididos em: Grupo B1: 10 participantes com uso de inibidores de protease (IPs) e inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRNs); Grupo B2: 10 participantes com uso ITRNs e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs); Grupo C: com tratamento < 2 anos, subdivididos em: Grupo C1: 10 participantes com IPs e ITRNs e Grupo C2: 10 participantes com ITRNs e ITRNNs. **Resultados:** a idade média foi maior no Grupo B2: 48,4 anos (DP=11,9). O índice de massa corpórea (Kg/m²) foi maior no Grupo C2: 24,44 (DP=3,9) e menor no Grupo A: 20,45 (DP=6,7). A porcentagem de massa gorda foi maior no Grupo B2: 25,6 (DP= 4,7). Apresentaram osteopenia considerando a DXA corpo total, os Grupos A e C1: 40%; Grupo B1 e C2: 50%; Grupo B2: 80%. Foi encontrado osteoporose nas leituras da DXA para coluna lombar dos Grupos A e B1: 10% e no fêmur total do Grupo B2: 10%. Apenas o Grupo B1 apresentou adequação na ingestão de cálcio. Houve diferença significativa entre os valores de calcemia apenas nos Grupos A e B1. Os valores séricos foram maiores para o Grupo B1: 9,6 mg/dL ± 0,4 e menor no Grupo A: 8,5 mg/dL ± 0,6 e na urina 24h foi maior no Grupo A: 96,7 mg/24h ± 47,1 e menor no Grupo C1: 67 mg/24h ± 41,8. **Conclusão:** Na maioria dos homens estudados verificou-se uma desmineralização óssea (osteopenia/osteoporose), principalmente naqueles com maior tempo de uso da TARV coincidindo com os participantes sem uso de inibidores de protease (Grupo B2).

Palavras-chaves: TARV, HIV, densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose, cálcio.

1. INTRODUÇÃO

A expectativa de vida tem aumentado significativamente entre as pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e síndrome da imunodeficiência adquirida – aids, desde a introdução da terapia antirretroviral (TARV). Viver com esta infecção viral por períodos prolongados, e com o seu tratamento, tem certas consequências, como a mineralização óssea diminuída, associado com o vírus e os antirretrovirais utilizados [1,2,3].

A infecção pelo HIV têm sido implicada como um fator de risco de alteração da densidade mineral óssea [4,5]. Outros fatores de riscos estão associados com a redução da densidade mineral óssea (DMO), tais como: idade, sexo, índice de perda de peso, baixo índice de massa corporal, uso de corticosteróides, etilismo, tabagismo, drogas, em conjunto com a duração da infecção pelo HIV [6,7], como também a diminuição da ingestão de cálcio, inatividade física [8], deficiência de vitamina D, hipogonadismo, aumento da concentração sérica de paratormônio e baixa concentração sérica de testosterona [7,9].

Estudos mostraram que as pessoas infectadas pelo HIV podem apresentar manifestações de envelhecimento mais precoce, com ocorrências de doenças ósseas [10] e sugerem que a fisiopatologia deste envelhecimento precoce pode ser multifatorial, incluindo a infecção pelo HIV, ativação imune (levando à imunodeficiência) e alguns antirretrovirais, que podem contribuir para a inflamação sistêmica levando a senescência de tecidos e ao surgimento de doenças degenerativas e proliferativas [11,12].

O HIV pode afetar a atividade das células T e macrófagos que resulta em um desequilíbrio na remodelação óssea e aumento na reabsorção óssea [7], ocasionando uma redução da DMO. Ao mesmo tempo as classes de drogas da terapia antirretroviral têm sido associadas com baixa DMO [4,7,19]. O tenofovir (TDF) é uma classe de inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleotídeos (ITRNs) que têm mostrado uma redução na DMO [5,13]. Os inibidores de protease (IPs) têm sido implicados em baixa densidade mineral óssea, como outras classes

de antirretrovirais [4,14]. Associado a isto o uso de inibidores de protease reduz as concentrações séricas da dihidroxivitamina D ($1,25\text{ (OH)}_2\text{D}$) que está associado a uma redução da DMO [4], assim como o tratamento com tenofovir (ITRNs) que aumenta a excreção urinária de cálcio [4].

São vários métodos usados para medir a densidade óssea. Estes incluem a *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA), tomografia computadorizada e ultrasonometria. A DXA é o método mais utilizado, sendo considerado como padrão-ouro para medir a densidade mineral óssea [4].

A perda da DMO têm resultado em osteopenia e osteoporose, caracterizada não somente pela perda de massa óssea, mas também pelo aumento de fragilidade óssea e riscos de fraturas [15,16]. Para garantir uma massa óssea preservada e saudável a ingestão de cálcio e vitamina D diariamente é necessária [1].

Levando em conta que o HIV e a TARV são fatores de riscos para alterações da densidade mineral óssea, o objetivo do presente estudo foi investigar a influência do tempo de uso dos diferentes esquemas terapêuticos de TARV na ocorrência de alteração óssea.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal com 50 homens adultos, soropositivos para HIV, com diferentes cargas virais, em tratamento ou não com TARV. Foram considerados como fatores de exclusão sexo feminino, uso de suplementos de cálcio e vitamina D, uso de medicamentos para tratamento de osteoporose, história de tireoidectomia prévia e presença de insuficiência renal e/ou hepática [3,5,14].

O recrutamento dos participantes foi realizado na Unidade Especial de Tratamento para Doenças Infecciosas (UETDI), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e no Centro de Saúde Escola Cuiabá, Ribeirão Preto - São Paulo (SP). O

estudo obteve aprovação do Comitê de Ética do HCFMRP-USP, processo nº 2605/2010 e todos os participantes deram seu consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo (**Anexo A-B**).

A duração da infecção pelo HIV, esquema terapêutico e tempo de uso da TARV, contagem das células T CD4+ e a quantificação da carga viral foram obtidos através da revisão dos prontuários do HCFMRP-USP.

Os participantes foram subdivididos segundo o uso ou não da TARV:

Grupo A: 10 participantes virgens de tratamento

Grupo B: com TARV > 2 anos, subdivididos em:

- ✓ **Grupo B1:** 10 participantes com uso de inibidores de protease (IPs) e inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRNs)
- ✓ **Grupo B2:** 10 participantes com ITRNs e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs)

Grupo C: com TARV < 2 anos, subdivididos em:

- ✓ **Grupo C1:** 10 participantes com IPs e ITRNs
- ✓ **Grupo C2:** 10 participantes com ITRNs e ITRNNs.

2.1 Avaliação antropométrica

Foram mensurados peso e estatura e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula (peso/altura²). Os participantes foram classificados de acordo

com a recomendação da OMS, 1998 [8]. A composição corporal (massa magra e massa gorda) foi analisada pela *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA).

2.2 Avaliação dietética

A avaliação dietética foi realizada por registro alimentar de três dias consecutivos [27,28]. Os participantes foram orientados a preencherem os formulários logo após se alimentarem para minimizar os erros e evitar subnotificações. Além disso, os registros alimentares foram revisados juntamente com cada participante (**Anexo C**).

Os dados dietéticos obtidos em medidas caseiras foram convertidos para grama e mililitro, a fim de possibilitar a análise química do consumo alimentar e as informações foram processadas por meio do programa de análise nutricional *Dietpro®*, versão 5i [36]. Os alimentos não disponíveis no programa foram acrescentados, posteriormente, seguindo-se a sequência de tabelas para entrada de dados: Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) [22], USDA - *National Nutrient Database for Standard Reference* [23].

Para a recomendação do consumo de macronutrientes e cálcio foram considerados os conceitos propostos pela *Dietary Reference Intakes* (DRIs) [26].

Foi considerado na avaliação dietética a média do consumo de macronutrientes e cálcio obtido nos três registros alimentares.

2.3 Análises bioquímicas

Para as análises bioquímicas do cálcio total e albumina foram realizadas coletas de sangue venoso periférico em tubos SST® II Advance® da marca BD vacutainer® de 5mL, após 12 horas de jejum, no período da manhã. Para a determinação da excreção urinária de cálcio foram coletadas urina de 24 horas em frascos coletores com capacidade de 3 litros contendo HCl 50% (ácido clorídrico)

com instruções sobre os procedimentos de coleta e conservação adequada do material. As coletas ocorreram na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do HCFMRP-USP.

Após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas utilizando o aparelho de centrífuga Universal 320R Hettich® por 10 minutos, à 23°C e a 3500 rotações/minutos (rpm). O soro obtido foi armazenado em freezer a -80°C até o momento das análises, não excedendo 30 dias. As amostras da urina foram armazenadas em freezer a -20°C até a realização das análises, não excedendo 30 dias.

A determinação da concentração de cálcio, no soro e na urina, foi realizada com um Espectrômetro de massa com plasma acoplado, equipado com uma célula de reação (DRC-ICP-MS ELAN DRCII, Perkin Elmer, Sciex, Norwalk, CT, EUA), operando com argônio de alta pureza (99,999%, Praxaair, Brasil).

Para as amostras de cálcio no soro, cada amostra foi colocada em tubos Falcon® de polipropileno de 15 mL (Becton Dickinson), para um volume final de 10 mL (diluição de 20 vezes) com uma solução contendo HNO₃ 0,5% (v/v), 10 µg/L Rh e Triton X-100 0,01% (v/v). Padrões de calibração analíticos foram preparados numa concentração variando entre 0 e 20 mg/L, no mesmo diluente. A curva foi feita por ajuste de matriz, a qual continha os padrões de calibração, plasma ovino diluído 20 vezes (plasma base) e diluente.

Para as amostras de cálcio urinário, 500 µL de cada amostra foi colocado em tubos Falcon® de polipropileno de 15 mL (Becton Dickinson), para um volume final de 10 mL (diluição de 20 vezes) com uma solução contendo HNO₃ 0,5% (v/v), 10 µg/L Rh e Triton X-100 0,01% (v/v). Padrões de calibração analíticos foram preparados numa concentração variando entre 0 e 20 mg/L, no mesmo diluente. A curva foi feita por ajuste de matriz, a qual continha os padrões de calibração, urina humana não exposta, diluída 20 vezes e diluente.

Após a preparação da amostra, a mesma foi injetada diretamente no equipamento. O controle de qualidade para as análises foi assegurado por meio da

análise de materiais de referência do Instituto Nacional de Saúde Pública de Quebec, Canadá [48].

Os resultados do cálcio sérico foram expressos em mg/dL e cálcio urinário em mg/24h e esta determinação foi realizada no Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

A determinação da concentração de albumina foi realizada pelo método colorimétrico, usando os Kits da Labtest® (Labtest Diagnóstico S. S., Lagoa Santa – Minas Gerais – Brasil) com o aparelho Spectro Max M5 da Molecular Devices®. Os valores foram expressos em mg/dL. Esta determinação foi realizada no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

A determinação da quantificação da carga viral foi realizada pelo método quimioluminescência, usando o Kit da Siemens - Versant® HIV-1 RNA 3.0 e o aparelho DNA Analyzer System 340®. Esta determinação foi realizada no Laboratório de Carga Viral – Setor de Sorologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

No Laboratório de Citometria de Fluxo da Fundação Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP foi determinada a contagem dos linfócitos T CD4+ pelo método de citometria de fluxo, usando o Kit Multitest® e o citômetro da Facs Calibur® (Becton Dickinson – San Jose CA).

Para o cálcio sérico e cálcio urinário foram utilizados os valores de referência publicados por Young (1987) [32] e para a albumina usou as faixas de referência de acordo com o kit Labtest® da análise utilizada, 3,5 a 5,5 g/dL. Os valores de referência utilizados para a quantificação da carga viral segundo o preconizado pelo fabricante Siemens [47] e para a contagem dos linfócitos T CD4+ utilizou os valores de referência publicados pelo Ministério da Saúde [43].

2.4 Avaliação óssea

A DXA foi utilizada nos seguintes sítios ósseos: corpo inteiro, fêmur total e coluna lombar [2,3,6,8,21,27] realizado no serviço de Radiologia do HCFMRP-USP com o aparelho Hologic QDR 4500A scanner; Hologic Inc., Waltham, MA, USA.

A avaliação da densidade mineral óssea foi realizada de acordo com as classificações propostas pela OMS (1994) [40].

Foram adotados procedimentos padrões para o posicionamento em decúbito dorsal dos participantes durante a fase de realização do exame, sem objetos de metais ou sapatos. O exame foi realizado pela varredura total do corpo do participante.

2.5 Análises estatísticas

Para descrição dos resultados obtidos no estudo em relação às variáveis quantitativas (idade, peso, IMC, massa gorda e magra, duração da infecção pelo HIV, CD4+, tempo de uso da TARV, ingestão de energia, macronutrientes e cálcio, albumina, cálcio total, cálcio 24h, DMO do fêmur total, DMO da coluna lombar e DMO do corpo inteiro) foram calculados os valores de média, desvio padrão e intervalo de 95% de confiança [37].

Para verificar a associação entre as variáveis categóricas (carga viral, fêmur total, coluna lombar e corpo inteiro) e os grupos, foi realizado o Teste Exato de Fisher [37].

Para a comparação dos grupos em relação às variáveis contínuas (idade, peso, IMC, massa magra e gorda, CD4+, duração da infecção pelo HIV, ingestão de energia, macronutrientes e cálcio, quantificação da carga viral, quantificação dos linfócitos T CD4+, albumina, cálcio total e cálcio 24h) utilizou-se o Teste de Kruskal Wallis. Nos casos onde houve diferença entre algum par de grupos, foi feito o pós-teste de Dunn [38].

Para as correlações estimou-se o coeficiente de correlação de Pearson (r), que quantifica a associação entre duas variáveis quantitativas [37].

Para as análises estatísticas os resultados foram obtidos através do auxílio do *software* SAS® 9.0 e SAS® 9.2 [37,38].

3. RESULTADOS

A idade foi maior no Grupo B2: $48,4 \pm 11,9$ anos. Os grupos com maior duração da infecção pelo HIV e tempo de uso da TARV (Grupo B1 e B2) demonstraram carga viral indetectável (< 50 cópias/mL) e maior contagem de células T CD4+ (mm^3). Houve diferença significativa para idade entre os Grupos A com B1 e B2 ($p < 0,05$) e tempo de duração de infecção pelo HIV, entre os grupos (Grupos A # B1, B2; B1 # C1, C2; B2 # C1, C2) ($p < 0,05$) (**Tabela 1**).

O índice de massa corpórea (Kg/m^2) foi maior no Grupo C2: $24,44 \pm 3,9$ e menor no Grupo A: $20,4 \pm 6,7$ e de acordo com a classificação do IMC da *WHO* [8], os participantes encontra-se eutróficos. A média e desvio padrão de porcentagem de massa gorda foi maior no Grupo B2: $25,6 \pm 4,7$ e de acordo com a classificação percentuais de gordura corpórea não apresentam riscos de doenças associadas à obesidade [24,25] (**Tabela 1**).

A avaliação da ingestão alimentar e as recomendações de acordo com os grupos de estudos estão demonstradas na **Tabela 2**. Todos os grupos apresentaram inadequação no consumo de energia, carboidratos e lipídeos, diferente da ingestão de proteínas, que foi maior do que a necessidade em todos os grupos. O consumo de cálcio (mg) foi maior no Grupo B1: $849 \pm 411,9$ e menor no Grupo A: $642,9 \pm 218,3$. Apenas o Grupo B1 apresentou adequação na ingestão de cálcio. Não houve diferença estatística entre os grupos e as variáveis de ingestão de energia, macronutrientes e cálcio.

As análises bioquímicas foram demonstradas em média e desvio padrão (**Tabela 3**). A calcemia estava dentro dos limites da normalidade, exceto para os Grupos A: $8,5 \text{ mg/dL} \pm 0,6$ e C1: $8,6 \text{ mg/dL} \pm 0,46$ com diferença significativa entre

os Grupos A e B1 ($p < 0,05$). Em relação à calciúria, todos os grupos apresentaram valores normais $< 250\text{mg}/24\text{h}$, assim como em relação à albumina.

Na **Tabela 4**, pode ser verificado somente as correlações significativas dos valores de DMO com idade, IMC, ingestão de cálcio, calcemia e calciúria. Não foram apresentadas as associações não significativas para todos os valores de sítios ósseos da DMO.

Na **Tabela 5**, observa-se 10% de osteoporose nas leituras da DXA para coluna lombar dos Grupos: A e B1 e no fêmur total do Grupo B2. A osteopenia foi encontrada em todos os sítios ósseos de cada grupo, sendo maior a porcentagem de osteopenia no corpo inteiro, Grupos A e C1: 40%; Grupos B1 e C2: 50%, Grupo B2: 80%.

4. DISCUSSÃO

No presente estudo foi avaliado apenas homens já que as mulheres apresentam uma perda óssea bem mais acentuada que os homens, sendo esta mais acelerada após o evento da menopausa, além da influência que os hormônios femininos podem contribuir para o desenvolvimento da osteoporose [34,41,44-46].

A maioria dos participantes deste estudo mostraram peso corporal eutrófico e idade abaixo de 50 anos, sabendo que a idade avançada e baixo peso corporal são geralmente conhecidos como fatores de risco para osteoporose, evidenciado em vários estudos [3,15,34,39]. No estudo de Arnsten et al. [17], avaliaram o índice de massa corpórea em homens infectados pelo HIV, mostrando que houve associação entre a massa magra e a densidade mineral óssea quando comparada com o excesso de peso.

Alguns estudos demonstraram avaliações ósseas em homens infectados pelo HIV e têm sido observado uma maior prevalência de perda óssea quando comparado na população em geral [1,2,17,29]. Um fator importante e contribuinte para as ocorrências de redução na densidade mineral óssea é o envelhecimento

precoce causado pela infecção do HIV e alguns antirretrovirais, que contribuem para a inflamação sistêmica levando à senescência de tecidos [10-12].

Estudos transversais têm demonstrado que as alterações imunológicas, como a diminuição de células T CD4+ ou fatores virológicos estão associados à perda da densidade mineral óssea [2,20,28]. No presente estudo a maioria dos participantes apresentaram quantificação das células T CD4+ normais e viremia indetectável, não considerando como fator contribuinte para as alterações ósseas.

Interessante observar que o Grupo B2 apresentou carga viral indetectável e CD4+ normais, resultando em maior perda da DMO no corpo inteiro. Esta perda óssea pode estar associada a outros fatores, como a duração da infecção pelo HIV e o uso da terapia antirretroviral por um período mais prolongado. Isto é condizente com o estudo clínico de Rivas et al. [5], onde a contagem de células T CD4+ não foi associada com a densidade mineral óssea.

O consumo alimentar de cálcio na maioria dos participantes foi inadequado, exceto o Grupo B1, em tratamento há mais de dois anos, apresentou adequação. Esta adequação pode ser devido a provável orientação e acompanhamento ambulatorial por nutricionistas. Já está bem estabelecido que uma adequada ingestão de cálcio previne a perda óssea e diminui riscos de fraturas e a sua biodisponibilidade depende tanto de fatores exógenos, como o consumo concomitante de alimentos fontes de ácido fítico (presente em derivados da soja, sementes e oleaginosas) e oxalato (presente no espinafre, ruibarbo, feijão, cacau, cafeína) e de fatores endógenos, como idade, condições fisiológicas e regulação hormonal que podem reduzir sua absorção [15,18,33,42].

Na avaliação do consumo de macronutrientes, em geral, os grupos apresentaram valores abaixo da necessidade recomendada, sabendo que a deficiência de nutrientes é um fator negativo sobre a saúde óssea.

Importante ressaltar a ingestão protéica destes participantes que apresentou valores acima da necessidade diária em todos os grupos de estudo. Estudos revelaram que o alto teor de proteína na dieta é frequentemente citado como fator de risco para perda óssea e propensão à fraturas, principalmente a proteína de origem

animal, que induz um aumento na excreção urinária de cálcio [15,35,39]. Mesmo em excesso o consumo de proteína neste estudo não foi associada com a calciúria, pois os grupos não apresentaram aumento de excreção urinária de cálcio.

Lima et al. [1], mostraram que não há nenhuma recomendação específica para a suplementação de cálcio para pessoas vivendo com HIV/aids, portanto, essa população deve receber a mesma quantidade com recomendações por faixa etária e gênero, como a população em geral.

A maioria dos grupos deste estudo apresentaram valores normais de cálcio total [32], exceto os Grupos A e C1 que apresentaram valores diminuídos que podem estar associado aos resultados apresentados da inadequação do consumo de cálcio e a própria infecção pelo HIV, sabendo que ambos os fatores estão associados a perda de massa óssea [7,8].

Dados de estudos recentes observaram reduções significativas na DMO no início da terapia antirretroviral, independente do esquema terapêutico utilizado e associaram com as mudanças imunológicas ou fatores virológicos para perda da DMO [5,28]. Em relação ao esquema terapêutico deste estudo, observou-se que o Grupo B2 com esquemas ITRNs e ITRNNs, em média 118 meses de uso, apresentou maior redução da densidade mineral óssea em comparação aos demais grupos. Estudos de Horizon et al. [3], Ofotokun e Weitzmann [2] e Rivas et al. [5], mostraram recentemente que pacientes infectados pelo HIV tratados com ITRNs tiveram ocorrências frequentes de fraturas.

No presente estudo, considerando a densitometria óssea, os participantes soropositivos para HIV virgem de terapia antirretroviral demonstraram perda da densidade mineral óssea. Womack et al. [30] fizeram associação entre a infecção pelo HIV e riscos de fraturas e mostraram maiores riscos de fraturas entre os infectados pelo HIV em comparação com homens não infectados. O estudo de Young et al. [31] mostraram riscos de fraturas envolvendo 8.456 pacientes infectados pelo HIV e revelaram que as taxas de fraturas eram duas a quatro vezes maiores entre pessoas infectadas pelo HIV do que na população em geral dos EUA.

No presente estudo encontrou-se correlação entre a densidade mineral óssea do fêmur e os valores de IMC, idade, consumo de cálcio e calciúria. Para a DMO da coluna lombar e corpo inteiro houve correlação com o IMC e calcemia, o que sugere que houve interferência destes fatores na DMO dos participantes.

Atualmente a determinação da densidade mineral óssea realizada com a DXA é o melhor parâmetro mensurável do padrão ósseo e dentre as várias técnicas disponíveis é a mais utilizada e considerada como padrão-ouro [3].

Entretanto, é necessário salientar que a infecção pelo HIV, uso da TARV, principalmente sob o regime de inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos e nucleotídeos e a deficiência da ingestão de cálcio leva a diminuição da massa óssea e, portanto, isso pode ajudar a explicar a alta prevalência de osteopenia nessa população.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou na maioria dos homens estudados uma desmineralização óssea (osteopenia/osteoporose), principalmente com maior tempo de uso da TARV coincidindo com os participantes sem uso de inibidores de protease (Grupo B2). A concentração de cálcio total apresentou valores diminuídos nos Grupos A e C1 e em relação aos valores de calciúria todos os grupos estavam normais. A maioria dos participantes apresentou inadequação na ingestão de cálcio, exceto pelo Grupo B1 que apresentou adequação na ingestão de cálcio. Quanto ao consumo energético, carboidratos e lipídeos apresentaram adequação em todos os grupos, exceto o consumo protéico, que todos os grupos estavam acima da recomendação.

A alta prevalência de osteopenia na população estudada mostra ser fundamental a escolha mais favorável do esquema da TARV e estratégias nutricionais, a fim de prevenir a redução da DMO e doenças ósseas.

Lista de abreviaturas e siglas:

DMO – Densidade mineral óssea, DXA- *dual energy x-ray absorptiometry*, DRIs – *Dietary Reference Intakes*, TARV- Terapia antirretroviral, HCFMRP-USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, HIV – Vírus da imunodeficiência humana, IMC – Índice de massa corpórea, , IPs – Inibidores de protease ITRNs – Inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos e nucleotídeos, ITRNNs – Inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos, OMS – Organização Mundial de Saúde, TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, TDF – Tenofovir, UETDI – Unidade Especial de Tratamento de Doenças Infecciosas, 1,25 (OH)₂ – Dihidroxitamina D, USDA - *National Nutrient Database for Standard Reference*.

Financiamento:

Este projeto foi financiado pela Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência – FAEPA do HCFMRP-USP e Unidade de Pesquisa Clínica – UPC do HCFMRP-USP.

REFERÊNCIAS

- [1] LIMA AL., DE OLIVEIRA PR., PLAPLER PG., MARCOLINO FM., DE SOUZA ME., SUGAWARA A., GOBBI RG, DOS SANTOS AL., CAMANHO GL. Osteopenia and osteoporosis in people living with HIV: multiprofessional approach. **HIV AIDS**, v. 3, p.117-24, 2011.
- [2] OFOTOKUN I., WEITZMANN MN. HIV and bone metabolism. **Discov. Med**, v. 11, n. 60, p. 385-93, 2011.
- [3] HORIZON AA., JOSEPH RJ., LIAO Q., ROSS ST., PAKES GE. Characteristics of foot fractures in HIV-infected patients previously treated with tenofovir versus non-tenofovir-containing highly active antiretroviral therapy. **HIV AIDS**, v. 3, p. 53-9, 2011.
- [4] MANSKY KC. Aging, human immunodeficiency virus, and bone health. **Clin Interv Aging**, v. 23, n. 5, p. 285-92, 2010.

- [5] RIVAS P., GÓRGOLAS M., GARCÍA DR., DÍAZ CM., GOYENECHEA A., FERNÁNDEZ GML. Evolution of bone mineral density in AIDS patients on treatment with zidovudine/lamivudine plus abacavir or lopinavir/ritonavir. **HIV Med**, v. 9, n. 2, p. 89-95, 2008.
- [6] CALMY A, FUX CA, NORRIS R, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction and fracture risk in HIV infection: A cross-sectional study. **J Infect Dis**, v. 200, n. 11, p. 1746-1754, 2009.
- [7] GRUNDA B., PENG G., GIBERT CL., HOYC JF., ISAKSSON RL., SHLAYD JC., MARTINEZ E., REISS P., VISNEGARWALAG F. and Andrew D. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. **AIDS**, v. 23, n. 12, p. 1519-1529, 2009.
- [8] WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. BMI Classification. Disponível em: <[http:// apps.who.int/bmi/](http://apps.who.int/bmi/)>. Acesso em: 9 abril 2012.
- [9] NETTO OS., COUTINHO LOL., SOUZA DC. ANÁLISE DA NOVA CLASSIFICAÇÃO DE LAUDOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA. **Radiol Bras**, v. 40, n. 1, p. 23-25, 2007.
- [10] DEEKS SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. **Annu Rev Med**, v. 62, p.141-55, 2011.
- [11] DEEKS SG. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. **Top HIV Med**, v. 17, n. 4, p. 118-23, 2009.
- [12] CAPEAU J. Premature aging in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients: detection, pathophysiological mechanisms and management. **Bull Acad Natl Med**, v. 195, n. 9, p. 2013-22, 2011.
- [13] FOCÀ E., MOTTA D., BORDERI M., GOTTI D., ALBINI L., CALABRESI A., et. al. Prospective evaluation of bone markers, parathormone and 1,25-(OH)₂ vitamin D in HIVpositive patients after the initiation of tenofovir/ emtricitabine with atazanavir/ritonavir or efavirenz. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, p. 38, 2012. doi:10.1186/1471-2334-12-38.
- [14] FERNÁNDEZ JR., GARCÍA R., LOZANO F., MACÍAS J., GARCÍA JAG., MIRA JA., CORZO JE., GÓMEZ MJ., RUEDA A., SÁNCHEZ BJ., PINEDA JA. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors in HIV-infected patients. **HIV Clin Trials**, v. 4, n. 5, p. 337-46, 2003.
- [15] GARRIGUET D. Bone health: osteoporosis, calcium and vitamin D. **Health Rep**, v. 22, n. 3, p. 7-14, 2011.

- [16] WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Assessment of fracture risk and Its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, Geneva, p. 843, 1994.
- [17] ARNSTEN JH., FREEMAN R., HOWARD A A., MOORE MF., LO Y., KLEINA RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. **AIDS**, v. 21, n. 5, p. 617-623, 2007.
- [18] ROSS AC., TAYLOR CL., YAKTINE AL., DEL VALLE HB. Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. National Academy of Sciences. Institute of Medicine. Food and Nutrition Boar, 2011. Disponível em: <<http://www.iom.edu/vitamind>> Acesso em: 13 mar. 2012.
- [19] LUETKEMEYER AF, HAVLIR DV, CURRIER JS. Complications of HIV disease and Antiretroviral therapy. **Top Antivir Med**, v. 19, n. 2, p. 58-68, 2011.
- [20] LI Y, TORALDO G, LI A., et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. **Blood**, v. 109, n. 9, p. 3839-3848, 2007.
- [21] RAMOS L., ARMÁN JA., GALEANO NA., HERNANDEZ AM., GOMEZ JMG. e MOLINERO JG. Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas R.M. Unidad Central de Radiodiagnóstico de la CAM, Hospital Infanta Leonor, Madrid, 2011.
- [22] TACO - TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS 4a. edição revisada e ampliada. Disponível em: <<http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela/>> Acesso em: 9 abril 2012.
- [23] USDA - National Nutrient Database for Standard Reference. Disponível em: <<http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>> Acesso em 9 abril 2012.
- [24] HARRISON GGBE., LINDSAY CJE., JOHNSTON FE., LOHMAN TG., POLLOCK ML., ROCHE AF., WILMORE J. Skinfold thicknesses and measurement technique. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell RI(eds) Anthropometric standardisation reference manual. **Human Kinetics Champaign IL**, p. 55-70, 1988.
- [25] WHO - ORGANIZATION WH. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1995.
- [26] DRIs. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. INSTITUTE OF MEDICINE, 2005. Disponível em: <http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10490#orgs> Acesso em: 15 abril 2012.
- [27] THOMPSON FE., BYERS T. Dietary assessment resource manual. **J Nutr**, v. 124, n. 11, p. 2245S-2317S, 1994.

- [28] BROWN TT., MCCOMSEY GA., KING MS., QAQISH RB., BERNSTEIN BM., DA SILVA BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 51, n. 5, p. 554-61, 2009.
- [29] TRIANT VA., BROWN TT., LEE H., GRINSPOON SK. Fracture prevalence among HIV-infected versus non-HIV infected patients in a large US healthcare system. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 9, p. 3499-504, 2008.
- [30] WOMACK JA., GOULET JL., GIBERT C., BRANDT C., CHANG CC, et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. **PLoS One**, v. 6, n. 2, 2011. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01601.x.
- [31] YOUNG B., DAO CN., BUCHACZ K, BAKER R, BROOKS JT. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. **Clin Infect Dis**, v. 52, n. 8, p. 1061-1068, 2011.
- [32] YOUNG D S. Implementation of SI Units for Clinical Laboratory Data. **Annals of Internal Medicine**, v. 106, p. 114-129, 1987.
- [33] CHUNG M., BALK EM., BRENDEN M., IP S., LAU J., LEE J., LICHTENSTEIN A., PATEL K., RAMAN G., TATSONI A., TERASAWA T., TRIKALINOS TA. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. **Evid Rep Technol Asses**, v. 183, p. 1-420, 2009.
- [34] SZEJNFELD VL. Composição e organização do osso (cap 1). Remodelação óssea (cap. 2). Homeostasia mineral (cap. 3). Regulação hormonal do metabolismo mineral (cap. 4). **Osteoporose – diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Sarvier, 2000, p.3-39.
- [35] EMKEY RD., EMKEY GR. Calcium Metabolism and Correcting Calcium Deficiencies. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 41, n. 3, p. 527-56, 2012.
- [36] DIET PRO, VERSÃO 5.i. Software de avaliação nutricional e prescrição dietética. UFV. Viçosa, MG, Brasil. A. S. Sistema, 1997.
- [37] SAS Institute Inc., *SAS/STAT® User's Guide, Version 9.2*, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2002.
- [38] R DEVELOPMENT CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing R. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2009. ISBN 3-9000051-07-0.
- [39] ROSEN CJ., GALLAGHER JC. The 2011 IOM Report on Vitamin D and Calcium Requirements for North America: Clinical Implications for Providers Treating Patients With Low Bone Mineral Density. **Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health**, v. 14, n. 2, p. 79-84, 2011.

[40] WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, 843. Génève, 1994.

[41] BUCKWALTER, J.A.; GLIMCHER, M.J.; COOPER, R.R.; RECKER, R. Bone Biology. **J Bone Joint Surg Am**, v.77, p.1276-1289, 1995.

[42] SARKIS, K.S.; PINHEIRO, M.M.; SZEJNFELD, V.L.; MARTINI, L.A. High bone density and bone health. **Endocrinol Nutr**, v.59, n.3, p. 207-214, 2012.

[43] BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Contagem de células T CD4+ e testes de carga viral: principais marcadores laboratoriais para indicação e monitorização ao tratamento anti-retroviral. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/16contagem_celulasTCDA.pdf> Acesso em: 31 out. 2012.

[44] SOWERS, M.F.R.; JANNAUSCH, M.; MCCONNELL, D.; LITTLE, R.; GREENDALE, G.A.; FINKELSTEIN, J.S.; NEER, R.M.; JOHNSTON, J.; ETTINGER, B. Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, n.4, p.1261–1267, 2006.

[45] BURGER, H.G.; HALE, G.E.; ROBERTSON, D.M.; DENNERSTEIN, L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the elbourne Women's Midlife Health Project. **Human Reproduction Update**, v.13, n.6, p.559 – 565, 2007.

[46] GARCÍA-MARTÍN, A.; REYES-GARCÍA, R.; GARCÍA-CASTRO, J.M.; ROZASMORENO, P.; ESCOBAR-JIMÉNEZ, F.; MUÑOZ-TORRE, M. Role of sérum FSH measurement on bone resorption in postmenopausal women. **Endocrine**, v.41, p.302 – 308, 2012.

[47] SIEMENS Healthcare Diagnostics Inc., Versant® HIV-1 RNA 3.0, Assay (bDNA), Tarrytown, NY 10591-5097 USA.

[48] BATISTA, B.L.; RODRIGUES, J.L.; NUNES, J.A.; SOUZA, V.C.O.; BARBOSA JR, F. Exploiting dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICPMS) for sequential determination of trace elements in blood using a dilute-and-shoot procedure. **Analytica Chimica Acta**, 639: 13–18, 2009.

TABELAS

Tabela 1: Caracterização geral de pacientes soropositivos para HIV de acordo com os grupos de estudo

Variáveis	A: Sem TARV	B1: IPs+ITRNs	B2: ITRNs+ITRNNs	C1: IPs+ITRNs	C2: ITRNs+ITRNNs
Idade, anos	30,8 ± 9,4 ^a	45,6 ± 9,5 ^b	48,4 ± 11,9 ^c	35 ± 12,6	33,3 ± 8,6 ^d
Peso (Kg)	72,2 ± 11,2	65,9 ± 7,3	68,1 ± 10,8	66,4 ± 16,5	73,7 ± 12,6
IMC (Kg/m ²)	20,4 ± 6,7	22,3 ± 2,4	23,6 ± 2,6	22,1 ± 4,1	24,4 ± 3,9
Massa gorda (%)	24,9 ± 7,5	21,1 ± 5,2	25,6 ± 4,7	22,3 ± 7,1	25,4 ± 6,5
Massa magra (%)	69,4 ± 7	73,7 ± 4,8	69,5 ± 4,8	71,5 ± 6,4	68,8 ± 5,7
Duração infecção (meses)	34,8 ± 20 ^a	177,6 ± 54,5 ^{a,b}	146,4 ± 68,7 ^{a,c}	37,2 ± 28,5 ^{b,c}	31,2 ± 16,2 ^{b,c}
CV indetectável	20%	100%	100%	50%	90%
CD4 (cels/mm ³)	521,9 ± 82,6	605,4 ± 206	580,7 ± 271	378,2 ± 279	470,1 ± 279,2
Tempo de uso TARV (meses)	0	136,3 ± 43,9	118,2 ± 64,1	8,6 ± 7,3	11,4 ± 6

Nota: Teste de Kruskal Wallis. Os valores são expressos em média ± desvio padrão. Letras diferentes p < 0,05. IMC= índice de massa corpórea; CV= carga viral indetectável < 50 cópias/mL; TARV= terapia antirretroviral; IPs= inibidores de protease; ITRNs= inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos; ITRNNs= inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos

Tabela 2: Valores do consumo alimentar e recomendações de energia, macronutrientes e cálcio de acordo com os grupos de estudo

Variáveis	A: Sem TARV	B1: > 2anos IPs+ITRNs	B2: > 2anos ITRNs+ITRNNs	C1: < 2 anos IPs+ITRNs	C2: < 2anos ITRNs+ITRNNs
Energia (Kcal)	2139 ± 621,1	2150 ± 1237,8	2043,3 ± 831,3	1932 ± 468	1753,2 ± 487,7
Recomendação	2575,2 ± 249,6	2290,9 ± 209,7	2296,2 ± 297,9	2453,3 ± 460,4	2456,1 ± 290,2
CHO (g)	290,8 ± 113,2	308,6 ± 206,2	283,1 ± 106,5	277,6 ± 87,8	243,9 ± 91,5
Recomendação	354,1 ± 34,3	315 ± 28,8	315,7 ± 40,9	337,3 ± 63,3	350,1 ± 39,9
PTN (g)	118,5 ± 51,7	144,2 ± 78,1	105,9 ± 55,9	115,5 ± 76	99,2 ± 30,9
Recomendação	96,5 ± 9,3	85,9 ± 7,8	86,1 ± 55,9	92,5 ± 17,2	95,4 ± 10,8
LIP (g)	62,7 ± 17,1	54,8 ± 35	52,2 ± 28	49,9 ± 18,6	47,5 ± 8,9
Recomendação	85,8 ± 8,3	76,3 ± 6,9	76,5 ± 9,9	81,7 ± 15,3	84,8 ± 9,6
Cálcio (mg)	642,9 ± 218,3	849 ± 411,9	724,4 ± 399,9	682,9 ± 336,7	686,3 ± 310,8
Recomendação	800	800	800	800	800

Nota: Teste de Kruskal Wallis. Valores expressos em média ± desvio padrão. Não houve diferença significativa ($p < 0,05$). Energia (kilocaloria); CHO= carboidratos em gramas; PTN= proteínas em gramas; LIP= lipídeos em gramas; Ca= cálcio em miligramas; TARV= terapia antirretroviral; IPs= inibidores de protease; ITRNs= inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos; ITRNNs= inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos. Recomendação: Dietary Reference Intakes (DRIs).

Tabela 3: Valores das concentrações de cálcio sérico, calciúria e albumina de acordo com os grupos de estudo

Variável	A: Sem TARV	B1: > 2 anos IPs+ITRNs	B2: > 2 anos ITRNs+ITRNNs	C1: < 2 anos IPs+ITRNs	C2: < 2 anos ITRNs+ITRNNs
Cálcio total (mg/dL)	8,5 ± 0,6 ^a	9,6 ± 0,4 ^b	9,1 ± 1,4	8,6 ± 0,46	8,8 ± 0,8
Cálcio urinário (mg/24h)	96,7 ± 47,1	88,7 ± 65,1	91 ± 58,3	67 ± 41,8	95,8 ± 72
Albumina (mg/dL)	4 ± 0,3	3,9 ± 0,4	4 ± 0,3	4,4 ± 0,7	3,9 ± 0,4

Nota: Teste de Kruskal Wallis. Valores expressos em média ± desvio padrão. Letras diferentes p<0,05. TARV= terapia antirretroviral; IPs= inibidores de protease; ITRNs= inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos; ITRNNs= inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos.

Tabela 4: Correlação de Pearson, entre as variáveis quantitativas e a densitometria óssea dos grupos de estudo.

Variáveis	DMO		DMO		DMO Corpo	
	Fêmur	p	Lombar	p	inteiro	p
Idade (anos)	-0,41	0,002	0,05	0,68	-0,26	0,06
IMC (Kg/m ²)	0,59	<0,001	0,36	0,009	0,43	0,001
Ingestão Cálcio (mg)	0,32	0,02	-0,02	0,88	0,13	0,34
Cálcio total (mg/dL)	-0,17	0,22	-0,31	0,02	-0,29	0,04
Cálcio 24h (mg/24h)	0,28	0,04	0,002	0,98	0,21	0,12

Nota: Valores significativos $p < 0,05$. IMC= índice de massa corpórea em kg/m²; DMO= densidade mineral óssea total em g/cm².

Tabela 5: Classificação da densidade mineral óssea, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde de acordo com os grupos de estudo

Sítios ósseos	A: Sem TARV	B1: > 2 anos IPs+ITRNs	B2: > 2 anos ITRNs+ITRNNs	C1: < 2 anos IPs+ITRNs	C2: < 2 anos ITRNs+ITRNNs
Fêmur					
Osteopenia [n (%)]	2 (20)	3 (30)	4 (40)	3 (30)	3 (30)
Osteoporose [n (%)]	0	0	1 (10)	0	0
Coluna lombar					
Osteopenia [n (%)]	3 (30)	4 (40)	6 (60)	4 (40)	6 (60)
Osteoporose [n (%)]	1 (10)	1 (10)	0	0	0
Corpo inteiro					
Osteopenia [n (%)]	4 (40)	5 (50)	8 (80)	4 (40)	5 (50)
Osteoporose [n (%)]	0	0	0	0	0

Nota: Teste Exato de Fisher. TARV= terapia antirretroviral; IPs= inibidores de protease; ITRNs= inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos; ITRNNs= inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos.

CAPÍTULO III

IMPACTO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NOS MARCADORES DO METABOLISMO ÓSSEO EM PACIENTES SOROPOSITIVOS PARA HIV

Autores: Erika Grasiela Marques de Menezes Barbosa¹, Francisco Jose Albuquerque de Paula², Alcyone Artioli Machado², Francisco de Assis Pereira², Fernando Barbosa Júnior³, Anderson Marliere Navarro².

Afiliação:

¹ Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo – UNESP.

² Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP.

³ Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FCFRP/USP.

Autor Correspondente: Erika Grasiela Marques de Menezes Barbosa. Endereço: Avenida Bandeirantes, 3900. Monte Alegre, 14049-900. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Telefone-fax: (55) (16) 3602 2466. E-mail: erikagmm7@yahoo.com.br

Artigo submetido à revista : *Bone*

Qualis A1

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto da terapia antirretroviral no metabolismo ósseo e mineral e ocorrências de osteopenia e/ou osteoporose em pacientes infectados pelo HIV em uso ou não da terapia antirretroviral (TARV). **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, no qual participaram 50 homens adultos, soropositivos para HIV, em tratamento ou não com a TARV. Realizou-se a *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA) e análises bioquímicas dos marcadores: FSH, LH, testosterona, cálcio total, fósforo (Pi), magnésio (Mg), albumina, cálcio 24h, creatinina, uréia, paratormônio (PTHi), fator 1 de crescimento semelhante a insulina (IGF-I), 25 hidroxivitamina D (25-OH-D), osteocalcina e dosagem urinária de deoxipiridinolina (DPD). Os participantes foram subdivididos segundo o uso ou não da TARV, sendo Grupo A: 10 participantes virgens de tratamento; Grupo B: com TARV > 2 anos, subdivididos em: Grupo B1: 10 participantes com uso de inibidores de protease (IPs) e inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRNs); Grupo B2: 10 participantes com ITRNs e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs); Grupo C: com TARV < 2 anos, subdivididos em: Grupo C1: 10 participantes com IPs e ITRNs e Grupo C2: 10 participantes com ITRNs e ITRNNs. **Resultados:** Observou-se que o marcador de formação óssea, a osteocalcina, em todos os grupos estavam com valores normais. O marcador de reabsorção óssea, a deoxipiridinolina urinária, em todos os grupos apresentaram valores aumentados. A porcentagem de osteopenia considerando a DXA corpo inteiro foi maior no Grupo B2: 80%. Foi encontrado osteoporose nas leituras da DXA para coluna lombar dos Grupos A e B1: 10% e no fêmur total do Grupo B2: 10%. **Conclusão:** o aumento no marcador de reabsorção óssea indicou uma alta atividade reabsortiva do tecido ósseo. Estes dados apontam para uma maior atividade osteoclástica na perda óssea em pacientes infectados pelo HIV e em uso da terapia antirretroviral.

Palavras-chaves: HIV, TARV, metabolismo ósseo, osteopenia, osteoporose

1. INTRODUÇÃO

Avanços da terapia antirretroviral (TARV) já resultaram em um declínio da mortalidade para os indivíduos infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e um aumento na expectativa de vida. Apesar do progresso no tratamento com a terapia antirretroviral, a preocupação tem emergido a longo prazo em relação aos efeitos adversos da infecção crônica pelo HIV e uso da TARV, incluindo complicações do metabolismo ósseo e mineral [1].

As complicações no metabolismo ósseo e a massa óssea reduzida têm sido evidenciadas em indivíduos jovens a adultos, ambos infectados pelo HIV e em tratamento com a TARV [2]. Há relatos que pacientes infectados pelo HIV representam uma população com fatores de risco para osteopenia e/ou osteoporose, fatores como: a perda de peso, tabagismo, aumento do metabolismo basal, deficiência de vitamina D, ingestão inadequada de cálcio, inatividade física e outras doenças [3,4].

Estudo recente [5] mostrou que as pessoas infectadas pelo HIV podem apresentar manifestações de envelhecimento mais precoce quando comparada a população em geral, com o aparecimento de doenças cardiovascular, doenças ósseas, desordens cognitivas, câncer e as complicações metabólicas. Estudos clínicos sugerem que a fisiopatologia deste envelhecimento precoce pode ser multifatorial, incluindo a infecção pelo HIV, ativação imune (levando à imunodeficiência) e alguns antirretrovirais, que podem contribuir para a inflamação sistêmica levando a senescência de tecidos e ao surgimento de doenças degenerativas e proliferativas [6,7].

Além do envelhecimento precoce que leva aos distúrbios do metabolismo ósseo em infectados pelo HIV, estudos mostraram que o metabolismo ósseo é alterado por efeitos diretos do HIV nos osteoclastos e osteoblastos ou indiretamente pela inflamação generalizada, promovendo apoptose dos osteoblastos, reduzindo a funcionalidade destas células e promovendo a reabsorção óssea [8,9].

Vários estudos compararam indivíduos infectados pelo HIV com não infectados e mostraram maior prevalência da densidade mineral óssea (DMO) reduzida em infectados pelo HIV e torna-se mais agravante com o início da TARV, aumentando a remodelação óssea e aumentos significativos nos marcadores de formação e reabsorção óssea [11-13].

Estudo recente comparou a perda óssea com diferentes esquemas de classes da TARV, os inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos (ITRNs), inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs) e inibidores de protease (IPs). As três classes diferentes conduziram a perda da densidade mineral óssea, mas os ITRNs foram associados à maior perda significativa da densidade mineral óssea no quadril e coluna [14]. Outro estudo mostrou que a classe de ITRNs resultou na perturbação da expressão gênica de osteoblastos e que essas mudanças implicam na disfunção dos osteoblastos, conduzindo à diminuição da formação óssea e resultando na redução da densidade mineral óssea [15].

Para detectar o início precoce das alterações na atividade de formação e reabsorção óssea têm sido propostos uma avaliação nos marcadores bioquímicos de remodelação óssea, dentre eles, o marcador de formação óssea: a osteocalcina e de reabsorção óssea: a deoxipiridinolina urinária [13] e o principal hormônio envolvido na regulação do metabolismo do cálcio como: o hormônio da paratireóide (PTH) que age sobre a reabsorção, regulando a liberação de cálcio e fosfato para o líquido extracelular e a 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] que atua em conjunto com o PTH na manutenção dos níveis extracelular [16-18].

Além do hormônios já mencionados, há evidências que a testosterona e o hormônio estimulante da tireóide (TSH), em valores de concentrações diminuídos podem levar a perda de massa óssea [19]. O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I) têm sido explorado no papel da regulação do metabolismo ósseo em homens e quando as concentrações séricas estão diminuídas, esta é associada ao aumento do risco de fraturas [20]. Importante ressaltar que um desequilíbrio da interação dos osteoblastos e osteoclastos devido à condições patológicas como a infecção, alterações hormonais, imunológicas e metabólicas

prejudicam tanto a massa óssea e o comprometimento com a estrutura óssea, resultando em maior fragilidade óssea e riscos de fraturas [10].

Portanto, estudos evidenciam que o número de pacientes infectados pelo HIV e com doenças ósseas podem aumentar dramaticamente nos próximos anos, justificado por dois fatores potencialmente agravantes para o metabolismo ósseo: o próprio HIV e a terapia antirretroviral. Assim, a terapia antirretroviral deve ser acompanhada por manejo clínico a fim de reduzir o risco de osteoporose e fraturas nestes pacientes [11,21]. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo avaliar o impacto da terapia antirretroviral nas alterações no metabolismo ósseo e mineral e ocorrências de osteopenia e/ou osteoporose em pacientes infectados pelo HIV em uso ou não da TARV.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal com 50 homens adultos, soropositivos para HIV, com diferentes níveis de cargas virais e em tratamento ou não com antirretrovirais. Foram considerados como fatores de exclusão: sexo feminino, uso de suplementos de cálcio e vitamina D, uso de medicamentos para tratamento de osteoporose, história de tireoidectomia prévia e presença de insuficiência renal e/ou hepática [23-25].

O recrutamento dos participantes foi realizado na Unidade Especial de Tratamento para Doenças Infecciosas (UETDI), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e para completar a amostra no Centro de Saúde Escola Cuiabá, Ribeirão Preto - São Paulo (SP). O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética do HCFMRP-USP, processo nº 2605/2010 e todos os participantes deram seu consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo (**Anexo A-B**)

A duração da infecção pelo HIV, esquema terapêutico e tempo de uso da TARV, contagem das células T CD4+ e a quantificação da carga viral foram obtidos pela revisão dos prontuários do HCFMRP-USP.

Os participantes foram subdivididos segundo o uso ou não da TARV:

Grupo A: 10 participantes virgens de tratamento

Grupo B: com TARV > 2 anos, subdivididos em:

- ✓ **Grupo B1:** 10 participantes com uso de inibidores de protease (IPs) e inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRNs)
- ✓ **Grupo B2:** 10 participantes com ITRNs e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs)

Grupo C: com TARV < 2 anos, subdivididos em:

- ✓ **Grupo C1:** 10 participantes com IPs e ITRNs
- ✓ **Grupo C2:** 10 participantes com ITRNs e ITRNNs.

2.1 Avaliação antropométrica

Foram mensurados peso e estatura e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula ($\text{peso}/\text{altura}^2$). Os participantes foram classificados de acordo com a recomendação da OMS, 1998 [25]. A composição corporal (massa magra e massa gorda) foi analisada pela *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA).

2.2 Análises bioquímicas

Para as análises bioquímicas foram realizadas coletas de sangue venoso periférico em tubos SST® II Advance® da marca BD vacutainer® de 5mL, após 12

horas de jejum, no período da manhã e as coletas de urina 24 horas foram coletadas em frascos coletores com capacidade de 3 litros contendo HCl 50% (ácido clorídrico) com instruções sobre os procedimentos de coleta e conservação adequada do material. Para a coleta da 2ª amostra da urina da manhã foi entregue ao participante um frasco coletor universal estéril de 80 mL, protegido da luz e realizado em ambiente com pouca luz. As coletas ocorreram na Unidade de Pesquisa Clínica do HCFMRP-USP.

Após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas utilizando o aparelho de centrífuga Universal 320R Hettich® por 10 minutos, à 23°C e a 3500 rotações/minutos (rpm). O soro obtido foi armazenado em freezer a -80°C até o momento das análises, não excedendo 30 dias. As amostras da urina foram armazenadas em freezer a -20°C até a realização das análises, não excedendo 30 dias.

As determinações das concentrações de cálcio total, cálcio 24h e magnésio foram realizadas no Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, com um Espectrômetro de massa com plasma indutivamente acoplado, equipado com uma célula de reação (DRC-ICP-MS ELAN DRCII, Perkin Elmer, Sciex, Norwalk, CT, EUA), operando com argônio de alta pureza (99,999%, Praxaair, Brasil).

Para as amostras de cálcio e magnésio no soro, cada amostra foi colocada em tubos Falcon® de polipropileno de 15 mL (Becton Dickinson), para um volume final de 10 mL (diluição de 20 vezes) com uma solução contendo HNO₃ 0,5% (v/v), 10 µg/L Rh e Triton X-100 0,01% (v/v). Padrões de calibração analíticos foram preparados numa concentração variando entre 0 e 20 mg/L, no mesmo diluente. A curva foi feita por ajuste de matriz, a qual continha os padrões de calibração, plasma ovino diluído 20 vezes (plasma base) e diluente.

Para as amostras de cálcio urinário, 500 mL de cada amostra foi colocado em tubos Falcon® de polipropileno de 15 mL (Becton Dickinson), para um volume final de 10 mL (diluição de 20 vezes) com uma solução contendo HNO₃ 0,5% (v/v), 10 µg/L Rh e Triton X-100 0,01% (v/v). Padrões de calibração analíticos foram

preparados numa concentração variando entre 0 e 20 mg/L, no mesmo diluente. A curva foi feita por ajuste de matriz, a qual continha os padrões de calibração, urina humana não exposta diluída 20 vezes e diluente.

Após a preparação da amostra, a mesma foi injetada diretamente no equipamento. O controle de qualidade para as análises foi assegurado por meio da análise de materiais de referência do Instituto Nacional de Saúde Pública de Quebec, Canadá [56].

As determinações das concentrações de albumina, creatinina, uréia e fósforo foram realizadas pelo método colorimétrico, usando os Kits da Labtest® (Labtest Diagnóstico S. S., Lagoa Santa – Minas Gerais – Brasil) e o aparelho Spectro Max M5 da Molecular Devices®. As dosagens de FSH, LH, testosterona, PTH e osteocalcina foram realizadas pelo método de imunoquimioluminescência (ICMA), utilizando analisador IMMULITE® 1000. Estas dosagens foram feitas no Laboratório de Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

No Laboratório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, foi determinada a dosagem sérica de 25(OH)D e IGF-I pelo método de quimioluminescência (CLIA), utilizando o teste LIAISON® 25-OH Vitamina D e IGF-I no analisador da DIASORIN® The 4000th Series, e a determinação da DPD pelo método de imunoensaio enzimático (ELISA), usando o kit da marca Quidel®.

A análise da creatinina urinária, utilizada para fazer os cálculos de correção da deoxipiridinolina urinária, foi determinada pelo método automático enzimático, utilizando o Kit WIENER® creatinina cinética AA líquida no aparelho BT 3000 Plus do Laboratório de Nutrição do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

A determinação da quantificação da carga viral foi realizada pelo método quimioluminescência, usando o Kit da Siemens - Versant® HIV-1 RNA 3.0 e o aparelho DNA Analyzer System 340®. Esta determinação foi realizada no

Laboratório de Carga Viral – Setor de Sorologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

No Laboratório de Citometria de Fluxo da Fundação Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP foi determinada a contagem dos linfócitos T CD4+ pelo método de citometria de fluxo, usando o Kit Multitest® e o citômetro da Facs Calibur® (Becton Dickinson – San Jose CA).

Para o cálcio sérico e cálcio urinário foram utilizados os valores de referência publicados por Young (1987) [29] e para a contagem dos linfócitos T CD4+ foram utilizados os valores de referências publicados pelo Ministério da Saúde [54]. Para o restante das dosagens, foram usadas as faixas de referência de acordo com os kits de análises utilizados (**Quadro 1**).

Quadro 1- Valores de referências de acordo com os Kits das análises bioquímicas utilizadas.

Parâmetros Bioquímicos	Kits	Valores Normais
PTH (pg/mL)	IMMULITE®1000	6,7 – 11
FSH (mIU/mL)	IMMULITE®1000	0,7 – 11,1
LH (mIU/mL)	IMMULITE®1000	0,8 – 7,6
Testosterona (ng/dL)	IMMULITE®1000	
20 a 49 anos		160 – 726
>50 anos		129 – 767
Albumina (g/dL)	LABTEST®	3,5 – 5,5
Creatinina sérica (mg/dL)	LABTEST®	0,70 – 1,20
Creatinina (mg/Kg/24h)		21 – 26
Fósforo (mg/dL)	LABTEST®	2,5 – 4,8
Uréia sérica (mg/dL)	LABTEST®	15 – 45
Uréia (g/24h)		26 – 43
Magnésio (mg/dL)	LABTEST®	1,58 – 2,56
Magnésio (mg/24h)		48 – 152

DPD (nmol/mmol)	QUIDEL®	2,3 – 5,4
OC (ng/mL)	LIAISON®	< 2,0 – 21
25(OH)D (ng/mL)	LIAISON®	30 – 100* Excesso: > 150; Suficiente: >30; Insuficiente: 10 – 30; Deficiência: <10
IGF-I (ng/mL)	LIAISON®	
21 – 30 anos		235 – 408
31 – 40 anos		154 – 270
41 – 50 anos		160 – 318
51 – 60 anos		144 – 286
Quantificação da Carga Viral (cópias/mL de RNA do HIV-1)	VERSANT®	< 50

Nota: *Valores para a população norte-americana

2.3 Avaliação óssea

A DXA foi utilizada nos seguintes sítios ósseos: corpo inteiro, fêmur total e coluna lombar, realizado no serviço de Radiologia do HCFMRP-USP com o aparelho Hologic QDR 4500A scanner; Hologic Inc., Waltham, MA, USA.

A avaliação da densidade mineral óssea foi realizada de acordo com as classificações propostas pela OMS (1994) [48].

Foram adotados procedimentos padrões para o posicionamento em decúbito dorsal dos participantes durante a fase de realização do exame, sem objetos de metais ou sapatos. O exame foi realizado pela varredura total do corpo do participante.

2.4 Análises estatísticas

Para descrição dos resultados obtidos no estudo em relação às variáveis quantitativas (idade, peso, IMC, massa gorda e magra, duração da infecção pelo HIV, contagem das células T CD4+, quantificação da carga viral, tempo de uso da TARV, ingestão de energia, macronutrientes e cálcio, FSH, LH, testosterona, cálcio total, fósforo, magnésio, albumina, cálcio 24h, creatinina, uréia, PTH, IGF-I, 25 (OH) D, osteocalcina, deoxipiridinolina urinária, DMO do fêmur total, DMO da coluna lombar e DMO do corpo inteiro) foram calculadas os valores de média, desvio padrão e intervalo de 95% de confiança [30].

Para verificar a associação entre as variáveis categóricas (carga viral, DMO do fêmur total, DMO da coluna lombar e DMO do corpo inteiro) e os grupos foi realizado o Teste Exato de Fisher [30].

Para a comparação dos grupos em relação às variáveis contínuas (idade, peso, IMC, massa gorda e magra, duração da infecção pelo HIV, contagem das células T CD4+, quantificação da carga viral, tempo de uso da TARV, FSH, LH, testosterona, cálcio total, fósforo, magnésio, albumina, cálcio 24h, creatinina, uréia, PTH, IGF-I, 25 (OH) D, osteocalcina, deoxipiridinolina urinária) utilizou-se o Teste de Kruskal Wallis. Nos casos onde houve diferença entre algum par de grupos, foi feito o pós-teste de Dunn [31].

Para as correlações estimou-se o coeficiente de correlação de Pearson (r), que quantifica a associação entre duas variáveis quantitativas [30].

Para a comparação dos grupos, em relação às variáveis: a osteocalcina, a deoxipiridinolina urinária, a DMO do fêmur, a DMO da coluna lombar e a DMO do corpo inteiro, primeiramente foi realizado um método de seleção de variáveis a partir de um conjunto de variáveis independentes. O método de seleção de variáveis utilizado foi o R^2 ajustado, que seleciona um conjunto de variáveis que apresentam o maior R^2 ajustado para o modelo de regressão. A partir do conjunto de variáveis selecionadas foi proposta a análise de covariância (ANCOVA). Esta metodologia permite incorporar à ANOVA uma ou mais variáveis quantitativas que apresentem uma relação linear com a variável resposta [31].

Para as análises estatísticas os resultados foram obtidos através do auxílio do *software* SAS® 9.0 e SAS® 9.2 [30,31].

3. RESULTADOS

A idade foi maior no Grupo B2: $48,4 \pm 11,9$ anos. Os grupos com maior duração da infecção pelo HIV e tempo de uso da TARV (Grupo B1 e B2) demonstraram carga viral indetectável (< 50 cópias/mL de sangue) e maior contagem de células T CD4+ (mm^3). Houve diferença significativa para a idade entre os Grupos A com B1 e B2 ($p < 0,05$) e tempo de duração de infecção entre os grupos (Grupos A # B1, B2; B1 # C1, C2; B2 # C1, C2) ($p < 0,05$) (**Tabela 1**).

Os valores do índice de massa corpórea (Kg/m^2) foi maior no Grupo C2: $24,4 \pm 3,9$ e menor no Grupo A: $20,4 \pm 6,7$ e de acordo com a classificação do IMC da *WHO* [25], os participantes encontravam-se eutróficos. A porcentagem de massa gorda foi maior no Grupo B2: $25,6 \pm 4,7$ e de acordo com a classificação percentuais de gordura corpórea não apresentam riscos de doenças associadas à obesidade (**Tabela 1**).

Com relação aos parâmetros laboratoriais avaliados referentes ao metabolismo ósseo, observou que as concentrações séricas de fósforo, uréia, FSH, testosterona, albumina, magnésio urinário, IGF-I e o marcador de formação óssea, a osteocalcina, estavam dentro dos limites de normalidade (**Tabela 2**).

A calcemia estava dentro dos limites da normalidade, exceto para os Grupos A: $8,5 \text{ mg/dL} \pm 0,6$ e C1: $8,6 \text{ mg/dL} \pm 0,46$ que apresentaram valores diminuídos, sendo que houve diferença significativa entre os Grupos A e B1 ($p < 0,05$) (**Tabela 2**).

A determinação sérica de magnésio apresentou valores diminuídos para os Grupos A e C2. Quanto a creatinina sérica, a maioria dos grupos apresentaram valores acima do limite da normalidade, exceto o grupo A que apresentou valor normal ($1,2 \text{ mg/dL} \pm 0,3$) (**Tabela 2**).

A concentração sérica do PTH dos grupos apresentou valores elevados, exceto o Grupo C2: $8,5 \text{ pg/mL} \pm 9$, que apresentou valores normais. Quando comparados os valores séricos de PTH entre os grupos do estudo, houve diferença significativa entre os Grupos B1 e C2 ($p < 0,05$). Em relação ao hormônio LH apenas o Grupo B1, apresentou valor alterado de $8,1 \text{ mIU/mL} \pm 6,4$ (**Tabela 2**).

Em relação à concentração de cálcio urinário, todos os grupos apresentaram valores normais $< 250 \text{ mg/24h}$. Os valores de 25 (OH) vitamina D estavam abaixo dos limites aceitáveis em todos os grupos segundo os valores preconizados da LIAISON® para a população norte-americana, já que não há referencial para a população brasileira. Quanto ao marcador de reabsorção óssea, a deoxipiridinolina urinária, observou-se que todos os grupos estavam acima do valor de referência para a normalidade (**Tabela 2**).

Na **Tabela 3**, podem ser verificadas somente as correlações significativas dos valores da osteocalcina com a duração da infecção pelo HIV e o PTH, e os valores da deoxipiridinolina urinária com o índice de massa corpórea. Não foram apresentados as associações não significativas para todos os valores de osteocalcina e deoxipiridinolina urinária.

Na **Tabela 4**, observa-se 10% de osteoporose nas leituras da DXA para coluna lombar dos Grupos: A e B1 e no fêmur total do Grupo B2. A osteopenia foi encontrada em todos os sítios ósseos de cada grupo, sendo maior a porcentagem de osteopenia no corpo inteiro, Grupos A e C1: 40%; Grupos B1 e C2: 50%, Grupo B2: 80%.

Os modelos de regressão linear foram ajustados entre os grupos para verificar os possíveis efeitos que as variáveis: duração da infecção pelo HIV, idade, IMC, massa magra e massa gorda, ingestão de cálcio e proteína, marcadores bioquímicos séricos e urinários influenciam nos cinco indicadores da saúde óssea avaliados: osteocalcina, deoxipiridinolina urinária, DMO fêmur total, DMO coluna lombar e DMO corpo inteiro.

Para ajustar aos modelos de regressão linear o consumo alimentar de cálcio e proteína foi realizado registro do consumo alimentar de três dias consecutivos e

utilizou o programa de análise nutricional *Dietpro®*, versão 5i [27,54], a fim de verificar os possíveis efeitos nos indicadores da saúde óssea avaliados.

Para cada indicador da saúde óssea avaliados: osteocalcina (ng/mL), deoxipiridinolina urinária (nmolDPD/mmol creatinina), DMO fêmur (g/cm^2), DMO coluna lombar (g/cm^2) e DMO corpo inteiro (g/cm^2) foram ajustados em dois modelos, o primeiro modelo, realizou-se o ajuste pelas variáveis bioquímicas de concentrações séricas e no segundo modelo ajustou pelas variáveis de concentrações urinárias. As **Tabelas 5-9** apresentam os resultados dos modelos de regressão linear desses cinco indicadores da saúde óssea.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo investigou as possíveis alterações no metabolismo ósseo e mineral influenciados pelo tempo e uso de diferentes esquemas da TARV em pacientes infectados pelo HIV e as causas secundárias da osteopenia e osteoporose, como: peso corporal, idade, contagem das células T CD4+, infecção pelo HIV e a diminuição na ingestão de cálcio.

A maioria dos participantes deste estudo mostrou peso corporal eutrófico e idade abaixo de 50 anos, sabendo que a idade avançada e baixo peso corporal são geralmente conhecidos como fatores associados ao risco para osteoporose evidenciado em vários estudos [18,34,42] como por exemplo o estudo de Arnsten et al. [32], que avaliaram o índice de massa corpórea em homens infectados com HIV, mostrando que houve associação entre massa magra e a densidade mineral óssea quando comparada com o excesso de peso.

No presente estudo, ao analisar os coeficientes de determinação (R^2) dos modelos de regressão linear, observou-se que o IMC entre os grupos, teve maior influência sobre o marcador de reabsorção óssea e a DMO do fêmur, coluna lombar e do corpo inteiro.

Alguns estudos demonstraram avaliações ósseas em homens infectados pelo HIV e têm sido observado uma maior prevalência de perda da massa óssea quando comparado na população em geral [32,50,52]. Um fator importante e contribuinte para as ocorrências de redução na densidade mineral óssea é o envelhecimento precoce causado pelo HIV e uso de alguns antirretrovirais, que contribui para a inflamação sistêmica levando à senescência de tecidos [5-7].

Estudos transversais têm evidenciado que a diminuição de células T CD4⁺ ou fatores virológicos estão associados à perda da densidade mineral óssea [29,35]. No presente estudo a maioria dos participantes apresentou quantificação das células T CD4⁺ normais e viremia indetectável, não considerado como fator contribuinte para as alterações ósseas.

Interessante observar que o Grupo B2 em tratamento com a terapia antirretroviral há 118 meses, com esquema de inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos e inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos apresentou carga viral indetectável e CD4⁺ normais, resultando em maior perda da DMO no corpo inteiro. Esta perda óssea pode estar associada a outros fatores, como a duração da infecção pelo HIV e uso da terapia antirretroviral por um período mais longo. Isto condiz com o estudo clínico de Rivas et al. [23], onde a contagem de células CD4⁺ não foi associada com a densidade mineral óssea.

Em relação à avaliação do metabolismo ósseo e mineral, os participantes deste estudo apresentaram fatores que podem afetar a formação e reabsorção óssea, incluindo a própria infecção pelo HIV e uso da TARV. Vários estudos sugerem que a perda de massa óssea se deve principalmente a um comprometimento da atividade de formação e reabsorção óssea [35,38,45].

No presente estudo os resultados de osteocalcina estavam normais e foram encontrados valores de deoxipiridinolina urinária aumentados em todos os grupos e os dados obtidos dos marcadores de formação e reabsorção óssea mostraram a existência de uma atividade de remodelamento ósseo mais acentuado. Portanto, no presente estudo foi encontrada correlação entre os indicadores de saúde óssea, a

osteocalcina, os valores de PTH e a duração da infecção pelo HIV. Houve correlação entre a deoxipiridinolina urinária e os valores de IMC, o que sugere que houve interferência destes fatores nos marcadores de formação e reabsorção óssea.

Verificou-se uma tendência à redução dos níveis de osteocalcina quando analisou-se o efeito do FSH (cada 1mIU/mL levou à redução de 0,03 ng/mL nos níveis de osteocalcina, $p=0,001$), diferente do PTH, duração da infecção pelo HIV e consumo de proteína que mostraram aumento nos valores de osteocalcina ($p<0,05$). Esta tendência pode ser observada pelo aumento na porcentagem de variabilidade da osteocalcina no primeiro modelo de regressão linear.

Em relação aos níveis de deoxipiridinolina urinária foi encontrada uma diminuição quando analisado o efeito da massa gorda (cada um por cento levou à redução de 1,17nmol/mmol nos níveis de deoxipiridinolina, $p=0,05$), pela análise do modelo de regressão linear. O IMC e magnésio urinário mostraram aumento dos níveis de deoxipiridinolina urinária ($p<0,05$). Isto pode ser observado pelo aumento na porcentagem da variabilidade da deoxipiridinolina no segundo modelo.

Estudo de Haskelberg et al. [37] mostraram aumento do marcador de reabsorção óssea, telepeptídeo carboxil terminal (C-Tx), com mais de 96 semanas em uso da TARV, principalmente com o esquema de ITRNs. Portanto, estudos relataram que o aumento da reabsorção óssea está associado à própria infecção pelo HIV e torna-se mais agravante com o uso da TARV [40,44,49,51].

Neste estudo, a maioria dos grupos mostrou aumento do PTH e concentração sérica diminuída de 25 (OH) vitamina D e foram considerados como insuficiente em vitamina D, segundo os valores de referência da população norte-americana [55]. Sabendo-se que o valor aumentado do PTH favorece a reabsorção óssea e a redução da vitamina D prejudica seu papel como inibidor na produção do PTH e diminui a absorção de cálcio no trato intestinal, desta forma, favorece uma disfunção no metabolismo ósseo [36,37].

Importante ressaltar o hormônio testosterona, pois estudos mostraram que valores diminuídos podem levar a perda óssea [19,39,40], sendo um fator não contribuinte para os resultados deste estudo, já que obteve-se valores normais.

A maioria dos grupos apresentou concentrações normais de cálcio total [22], exceto os Grupos A e C1 que apresentaram valores diminuídos, isto pode ser associado aos resultados apresentados da diminuição sérica da vitamina D, aumento do PTH e a própria infecção pelo HIV, sabendo que estes fatores estão associados a perda de massa óssea [26,45].

Estudos mostram que a concentração de cálcio urinário pode ser afetada pela ingestão inadequada de cálcio, disfunção renal e desordens na ação de hormônios e que o aumento da excreção urinária têm sido relacionada à perda óssea em homens [43,44]. Já neste estudo, os grupos apresentaram valores normais de calciúria não contribuindo para a perda de massa óssea. Em relação ao magnésio sérico, os Grupos A e C2 apresentaram valores diminuídos. Estudos mostram que os minerais estão implicados no metabolismo ósseo e que a deficiência de magnésio reduz a absorção e metabolismo do cálcio, consequentemente irá comprometer a massa óssea [28,46,47].

Em relação ao esquema terapêutico foi observado que o grupo de participantes com ITRNs e ITRNNs, em média 118 meses de uso, apresentou maior redução da densidade mineral óssea em comparação aos demais grupos. Alguns estudos de Horizon et al. [22], Ofotokun et al.[35] e Rivas et al.[23], mostraram recentemente que pacientes infectados pelo HIV tratados com ITRNs tiveram ocorrências frequentes de fraturas. Estudo recente *in vitro* mostrou que os IPs aumentam a atividade dos osteoclastos. Similarmente, os ITRNs estimulam a osteoclastogênese e alteram a expressão do gene osteoblastos que implica na perda da função dos osteoblastos [41].

No presente estudo, considerando a densitometria óssea, os participantes soropositivos para HIV, virgens da terapia antirretroviral, demonstraram perda da densidade mineral óssea. Womack et al. [33] fizeram associação entre a infecção pelo HIV e riscos de fraturas e mostraram maiores riscos de fraturas entre os infectados pelo HIV em comparação com homens não infectados. Brown et al. [21], mostraram que a infecção crônica pelo HIV está associada com a inflamação sistêmica, que pode ter efeitos adversos sobre a densidade mineral óssea.

No entanto, nos modelos de regressão linear para os valores de densitometria óssea verificou-se uma redução da DMO femoral, quando analisou-se o efeito da idade ($p < 0,05$) e massa gorda ($p < 0,05$). Para a DMO lombar, houve uma diminuição em seus valores quando analisou-se o efeito da calcemia ($p = 0,05$), diferente do IMC que aumentou o valor da DMO femoral e lombar ($p < 0,05$). Quando analisou-se o efeito da massa magra e massa gorda na DMO corpo inteiro encontrou-se que a cada um por cento leva à redução de $0,05 \text{ g/cm}^2$ da DMO corpo inteiro ($p = 0,001$), o que difere do IMC, que a cada 1 Kg/m^2 aumenta em $0,02 \text{ g/cm}^2$ da DMO corpo inteiro ($p < 0,001$).

Entretanto, a infecção do HIV, uso da TARV, principalmente sob o regime de inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos e nucleotídeos, está associada a alteração dos marcadores de reabsorção óssea e deficiência de 25 (OH) vitamina D, o que leva à disfunção na remodelagem óssea, consequentemente à diminuição da massa óssea. Portanto, isso pode ajudar a explicar a prevalência encontrada de osteopenia e osteoporose nessa população.

5. CONCLUSÃO

Existe aumento no marcador de reabsorção óssea, indicando alta atividade reabsortiva do tecido ósseo em pacientes infectados pelo HIV em uso da terapia antirretroviral.

Além disso, identificamos possíveis preditores de diminuição da massa óssea, como a duração da infecção do HIV, viremia detectável, tempo de uso e esquema da terapia antirretroviral (TARV), idade, insuficiente em vitamina D e a ingestão inadequada de cálcio.

No entanto, mais estudos são necessários para correlacionar as alterações no metabolismo ósseo e riscos de fraturas, a fim de prevenir ou minimizar as alterações na densidade mineral óssea.

Uma monitorização nesta população é necessária para detectar sinais precoces de danos a saúde óssea como já citado em outros trabalhos.

Lista de abreviaturas e siglas

DMO – Densidade mineral óssea; DPD – Deoxipiridinolina urinária; DXA – *Dual energy x-ray absorptiometry*; FSH – Hormônio do folículo estimulante; TARV – Terapia antirretroviral; HCL – Ácido clorídrico; HIV – Vírus da imunodeficiência humana; HCFMRP-USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; IGF-I – fator 1 de crescimento semelhante a insulina; IMC – Índice de massa corpórea; IPs – Inibidores de protease ITRNs – Inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos e nucleotídeos, ITRNNs – Inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos; LH – Hormônio luteinizante; OC – Osteocalcina; OMS – Organização Mundial de Saúde; PTH – Paratormônio molécula intacta; TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos; TDF – Tenofovir; UETDI – Unidade Especial de Tratamento de Doenças Infecciosas; USDA - National Nutrient Database for Standard Reference; 25 (OH) D= 25 hidroxivitamina D.

Financiamento:

Este projeto foi financiado pela Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência – FAEPA do HCRP-FMRP e Unidade de Pesquisa Clínica – UPC do HCRP-FMRP.

REFERÊNCIAS

- [1] FOCÀ E., MOTTA D., BORDERI M., GOTTI D., ALBINI L., CALABRESI A., et. al. Prospective evaluation of bone markers, parathormone and 1,25-(OH)₂ vitamin D in HIVpositive patients after the initiation of tenofovir/ emtricitabine with atazanavir/ritonavir or efavirenz. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, p. 38, 2012. doi:10.1186/1471-2334-12-38.
- [2] ZUCCOTTI G., VIGANO A., GABIANO C., GIACOMET V., MIGNONE F., STUCCHI S., MANFREDINI V., MARINACCI F., MORA S. Antiretroviral therapy and bone mineral measurements in HIV-infected youths. **Bone**, v.46, n. 6, p. 1633-1638, 2010
- [3] KOWALSKI J., CHOELEWUINSKA G. An increased risk osteoporosis in a HIV-infected patient in the era of HAART. Case repost analysis. **HIV & AIDS Review**, v. 10, n. 2, p. 47-51, 2011.
- [4] COURNIL A., EYMARD-DUVERNAY S., DIOUF A., MOQUET C., COUTHERUT J., NGOM GUEYE NF., et. al. Reduced quantitative ultrasound bone mineral density in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Senegal. **PLoS One**, v. 7, n. 2, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0031726
- [5] DEEKS SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. **Annu Rev Med**, v. 62, p. 141-55, 2011.
- [6] DEEKS SG. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. **Top HIV Med**, v. 17, n. 4, p. 118-23, 2009.
- [7] CAPEAU J. Premature aging in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients: detection, pathophysiological mechanisms and management. **Bull Acad Natl Med**, v. 195, n. 9, p. 2013-22, 2011.
- [8] COTTER AG., POWDERLY WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: Hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 3, p. 501-515, 2011.
- [9] HASKELBERG H., CARR A., EMERY S. Bone turnover markers in HIV disease. **AIDS Ver**, v. 13, p. 240-50, 2011.
- [10] BORDERI M., GIBELLINI D., VESCINI F., CRIGNIS E., Cimatti L., Biagetti C., et. al. Metabolic bone disease in HIV infection. **AIDS**, v. 23, n. 11, p. 1297-1310, 2009.
- [11] STONE B., DOCKRELL D., BOWMAN C., MCCLOSKEY E. HIV and bone disease. **Arch Biochem Biophys**, v. 503, n. 1, p. 66–77, 2010.
- [12] WALKER HV., BROWN TT. Bone loss in the HIV-infected patient: evidence, clinical implications, and treatment strategies. **J Infect Dis**, v. 205, n. 3, p. 391-8, 2012.

- [13] CZEPIEL J., BIESIADA G., MACH T., GARLICKI A. Osteopenia and osteoporosis among patients with human immunodeficiency virus infection. **HIV & AIDS Review**, v. 11, p. 37-41, 2012.
- [14] MCCOMSEY G., KITCH D., DAAR E., et. al. Bone and limb fat outcomes of ACTG A5224s, a substudy of ACTG A5202: a prospective, randomized, partially blinded phase III trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for initial treatment of HIV-1 infection. In: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections, 2010, San Francisco. Disponível em: < http://www.natap.org/2010/CROI/croi_20.htm. Acesso em: 10 mar. 2012.
- [15] GRIGSBY IFPL., MANSKY LM., GOPALAKRISHNAN R., CARLSON AE., MANSKY KC. Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles: Implications for bone mineral density loss. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 394, n. 1, p. 48-53, 2010.
- [16] PACIFIC R. The immune system and bone. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 503, n. 1, p. 41-53, 2010.
- [17] TSIARAS WG., WEINSTOCK MA. Factors influencing vitamin D status. **Acta Derm Venereol**, v. 91, n. 2, p. 115-24, 2011.
- [18] ROSEN CJ., GALLAGHER JC. The 2011 IOM Report on Vitamin D and Calcium Requirements for North America: Clinical Implications for Providers Treating Patients With Low Bone Mineral Density. **Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health**, v. 14, n. 2, p. 79-84, 2012.
- [19] HOPPE E., MOREL G., BIVER E., BORG S., CHOPIN F., LEGRAND E. Male osteoporosis: do sex steroids really benefit bone health in men? **Joint Bone Spine**, v. 78, n. 2, p. S191-S196, 2011.
- [20] LIN WP., LIN J. Parathyroid hormone for osteoporosis treatment. **Formosan Journal of Musculoskeletal Disorders**, v. 2, n. 4, p. 113-117, 2011.
- [21] BROWN TT., MCCOMSEY GA., KING MS., QAQISH RB., BERNSTEIN BM., DA SILVA BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 51, p. 554-61, 2009.
- [22] HORIZON AA., JOSEPH RJ., LIAO Q., ROSS ST., PAKES GE. Characteristics of foot fractures in HIV-infected patients previously treated with tenofovir versus non-tenofovir-containing highly active antiretroviral therapy. **HIV AIDS (Auckl)**, v. 3, p. 53-9, 2011.
- [23] RIVAS P., GÓRGOLAS M., GARCÍA DR., DÍAZ CM., GOYENECHEA A., FERNÁNDEZ GML. Evolution of bone mineral density in AIDS patients on treatment with zidovudine/lamivudine plus abacavir or lopinavir/ritonavir. **HIV Med**, v. 9, n. 2, p. 89-95, 2008.

[24] FERNÁNDEZ JR., GARCÍA R., LOZANO F., MACÍAS J., GARCÍA JAG., MIRA JA., CORZO JE., GÓMEZ MJ., RUEDA A., SÁNCHEZ BJ., PINEDA JA. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors in HIV-infected patients. **HIV Clin Trials**, v. 4, n. 5, p. 337-46, 2003.

[25] WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. BMI Classification. Disponível em: <<http://apps.who.int/bmi/>> Acesso em: 9 abril 2012.

[26] CALMY A, FUX CA, NORRIS R, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction and fracture risk in HIV infection: A cross-sectional study. **J Infect Dis**, v. 200, n. 11, p. 1746-1754, 2009.

[27] TACO - TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS. 4a. edição revisada e ampliada. Disponível em: <<http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela/>> Acesso em: 9 abril, 2012.

[28] THOMPSON FE., BYERS T. Dietary assessment resource manual. **J Nutr**, v. 124, n. 11, p. 2245S-2317S, 1994.

[29] YOUNG D S. Implementation of SI Units for Clinical Laboratory Data. **Annals of Internal Medicine**, v. 106, p. 114-129, 1987.

[30] SAS Institute Inc., *SAS/STAT® User's Guide, Version 9.2*, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2002.

[31] R DEVELOPMENT CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing R. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2009. ISBN 3-900051-07-0.

[32] ARNSTEN JH., FREEMAN R., HOWARD A A., MOORE MF., LO Y., KLEINA RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. **AIDS**, v. 21, n. 5, p. 617-623, 2007

[33] WOMACK JA., GOULET JL., GIBERT C., BRANDT C., CHANG CC, et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. **PLoS One**, v. 6, n. 2, 2011. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01601.x.

[34] GARRIGUET D. Bone health: osteoporosis, calcium and vitamin D. **Health Rep**, v. 22, n. 3, p. 7-14, 2011.

[35] OFOTOKUN I., WEITZAMNNN MN. HIV and bone metabolism. **Discov Med**, v.11, n. 60, p. 385-93, 2011.

[36] ROSENVINGE MM., GEDELA K., COPAS A.J., WILKINSON A., SHEEHY CA., BANO G., HAY PE., PAKIANATHAN MR., SADIQ ST. Tenofovir-linked hyperparathyroidism independently associated with the presence of vitamin D deficiency. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 54, n. 5, p. 496-499, 2010.

- [37] HASKELBERG H., HOY JF., AMIN J., EBELING PR., EMERY S., CARR A., et al. Changes in bone turnover and bone loss in HIV infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. **Plos One**, v. 7, n. 6, p. 1-9, 2012.
- [38] GRETCHEN MD. Osteoporosis in men. **Journal of Men's Health**, v. 8, n. 1, p. 72-82, 2011.
- [39] LEBLANC ES., NIELSON CM., MARSHALL LM. et. al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels on fracture risk in older men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 9, p. 3337-3346, 2009.
- [40] HASKELBERG H., CARR A., EMERY S. Bone turnover markers in HIV disease. **AIDS Ver**, v. 13, p. 240-50, 2011.
- [41] CHUNG M., BALK EM., BRENDEN M., IP S., LAU J., LEE J., LICHTENSTEIN A., PATEL K., RAMAN G., TATSONI A., TERASAWA T., TRIKALINOS TA. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. **Evid Rep Technol**, v. 183, p. 1-420, 2009.
- [42] SZEJNFELD VL. Composição e organização do osso (cap 1). Remodelação óssea (cap. 2). Homeostasia mineral (cap. 3). Regulação hormonal do metabolismo mineral (cap. 4). Osteoporose – diagnóstico e tratamento. São Paulo: Sarvier, 2000, p.3-39.
- [43] EMKEY RD., EMKEY GR. Calcium Metabolism and Correcting Calcium Deficiencies. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 41, n. 3, p. 527-56, 2012.
- [44] GRUNDA B., PENG G., GIBERT CL., HOY JF., ISAKSSON RL., SHLAYD JC., MARTINEZ E., REISS P., VISNEGARWALAG F. and ANDREW D. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. **AIDS**, v. 23, n. 12, p. 1519-1529, 2009.
- [45] AASETH J., BOIVIN G., ANDERSEN O. Osteoporosis and trace elements. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 26, n.2-3, p. 149-152, 2012.
- [46] HALL JE., GUYTON CA. Paratormônio, calcitonina, metabolismo de cálcio e fosfato, vitamina D, ossos e dentes (cap. 79). **Tratado de Fisiologia Médica**, 12ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, p. 1005-1018.
- [47] EYSTEINSDOTTIR T., THORSDOTTIR I., GUNNARSDOTTIR I., STEINGRIMSDOTTIR L. Assessing validity of a short food frequency questionnaire on present dietary intake of elderly Icelanders. **Nutr J**, v. 11, n. 1, p. 12, 2012.
- [48] WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (WHO Technical Report Series, No. 843) Geneva, 1994.

- [49] YOUNG B., DAO CN., BUCHACZ K., BAKER R., BROOKS JT. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. **Clin Infect Dis**, v. 52, n. 8, p. 1061-1068, 2011.
- [50] TRIANT VA., BROWN TT., LEE H., GRINSPOON SK. Fracture prevalence among HIV-infected versus non-HIV infected patients in a large US healthcare system. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 9, p. 3499-504, 2008.
- [51] LUETKEMEYER AF., HAVLIR DV., CURRIER JS. Complications of HIV disease and Antiretroviral therapy. **Top Antivir Med**, v. 19, n. 2, p. 58-68, 2011.
- [52] LIMA AL., DE OLIVEIRA PR., PLAPLER PG., MARCOLINO FM., DE SOUZA ME., SUGAWARA A., GOBBI RG, DOS SANTOS AL., CAMANHO GL. Osteopenia and osteoporosis in people living with HIV: multiprofessional approach. **HIV AIDS**, v. 3, p.117-24, 2011.
- [53] DIET PRO, VERSÃO 5.i. Software de avaliação nutricional e prescrição dietética. UFV. Viçosa, MG, Brasil. A. S. Sistema, 1997.
- [54] BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Contagem de células T CD4+ e testes de carga viral: principais marcadores laboratoriais para indicação e monitorização ao tratamento anti-retroviral. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/16contagem_celulasTCDA.pdf> Acesso em: 31 out. 2012.
- [55] HOLICK MF. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**, v. 357, p. 266-81, 2007. doi: 10.1056/NEJMra070553.
- [56] BATISTA, B.L.; RODRIGUES, J.L.; NUNES, J.A.; SOUZA, V.C.O.; BARBOSA JR, F. Exploiting dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICPMS) for sequential determination of trace elements in blood using a dilute-and-shoot procedure. **Analytica Chimica Acta**, 639: 13–18, 2009.

TABELAS

Tabela 1: Caracterização geral de pacientes soropositivos para HIV de acordo com os grupos de estudo

Variáveis	A: Sem TARV	B1: IPs+ITRNs	B2: ITRNs+ITRNNs	C1: IPs+ITRNs	C2: ITRNs+ITRNNs
Idade, anos	30,8 ± 9,4 ^a	45,6 ± 9,5 ^b	48,4 ± 11,9 ^c	35 ± 12,6	33,3 ± 8,6 ^d
Peso (Kg)	72,2 ± 11,2	65,9 ± 7,3	68,1 ± 10,8	66,4 ± 16,5	73,7 ± 12,6
IMC (Kg/m ²)	20,4 ± 6,7	22,3 ± 2,4	23,6 ± 2,6	22,1 ± 4,1	24,4 ± 3,9
Massa gorda (%)	24,9 ± 7,5	21,1 ± 5,2	25,6 ± 4,7	22,3 ± 7,1	25,4 ± 6,5
Massa magra (%)	69,4 ± 7	73,7 ± 4,8	69,5 ± 4,8	71,5 ± 6,4	68,8 ± 5,7
Duração infecção (meses)	34,8 ± 20 ^a	177,6 ± 54,5 ^{a,b}	146,4 ± 68,7 ^{a,c}	37,2 ± 28,5 ^{b,c}	31,2 ± 16,2 ^{b,c}
CV indetectável	20%	100%	100%	50%	90%
CD4 (cels/mm ³)	521,9 ± 82,6	605,4 ± 206	580,7 ± 271	378,2 ± 279	470,1 ± 279,2
Tempo de uso TARV(meses)	0	136,3 ± 43,9	118,2 ± 64,1	8,6 ± 7,3	11,4 ± 6

Nota: Teste de Kruskal Wallis. Os valores são expressos em média ± desvio padrão. Letras diferentes p<0,05. IMC= índice de massa corpórea; CV= carga viral indetectável < 50 cópias/mL; TARV= terapia antirretroviral; IPs= inibidores de protease; ITRNs= inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos; ITRNNs= inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos.

Tabela 2: Valores bioquímicos das concentrações séricas e urinárias de acordo com os grupos de estudo

Variáveis	A: Sem TARV	B1: > 2 anos IPs+ITRNs	B2: > 2 anos ITRNs+ITRNNs	C1: < 2 anos IPs+ITRNs	C2: < 2 anos ITRNs+ITRNNs
Cálcio total (mg/dL)	8,5 ± 0,6 ^a	9,6 ± 0,4 ^b	9,1 ± 1,4	8,6 ± 0,46	8,8 ± 0,8
Fósforo (mg/dL)	3,5 ± 0,9	3,6 ± 0,8	3,7 ± 0,6	4,1 ± 0,7	3,9 ± 0,5
Magnésio (mg/dL)	1,7 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,7 ± 0,3
Albumina (mg/dL)	4 ± 0,3	3,9 ± 0,4	4 ± 0,3	4,4 ± 0,7	3,9 ± 0,4
Creatinina (mg/dL)	1,2 ± 0,3	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Uréia (mg/dL)	22,4 ± 5	37,6 ± 15,1	32,9 ± 8,7	26,1 ± 10	26,5 ± 7,5
PTH (pg/mL)	18,8 ± 13,6	34,6 ± 23,3 ^a	15,2 ± 8,2	23,7 ± 6,7	8,5 ± 9 ^b
FSH (mIU/mL)	2,6 ± 2,5	11,2 ± 13,6	5,8 ± 4	4,9 ± 4	4,7 ± 6,5
LH (mIU/mL)	3,5 ± 2,6	8,1 ± 6,4	6,1 ± 4,7	4 ± 1,7	4,6 ± 3,2
Testosterona (ng/dL)	461,4 ± 141,5	521 ± 191,6	428,9 ± 149	588,1 ± 212,2	495,5 ± 298,1
IGF-I (ng/mL)	221,7 ± 53,7	153,4 ± 68,8	214,7 ± 35,1	267,9 ± 113,2	200 ± 38,9
Osteocalcina (ng/mL)	0,56 ± 0,4	0,88 ± 1,3	0,31 ± 0,03	0,43 ± 0,2	0,41 ± 0,2
Cálcio urinário (mg/24h)	96,7 ± 47,1	88,7 ± 65,1	91 ± 58,3	67 ± 41,8	95,8 ± 72
Uréia (g/24h)	30 ± 12,3	36,7 ± 11,3	44,4 ± 23,4	34,3 ± 23,4	32,8 ± 13,1
Creatinina (mg/24h/Kg)	15,5 ± 5,4	16,3 ± 7	13,8 ± 4,4	16,8 ± 6,7	16,5 ± 6,4
25 OH vitamina D (ng/mL)	29,1 ± 11,3	27,7 ± 8	25,9 ± 7,7	29,6 ± 11,5	28,7 ± 7,5
Magnésio (mg/24h)	62,1 ± 27,6	88,4 ± 45,7	58,9 ± 29,9	66,6 ± 30,8	59,9 ± 35,6
DPD (nmol/mmol)	7,5 ± 2,3	9,2 ± 3,1	7,9 ± 3	9,67 ± 3,7	10,5 ± 2,6

Nota: Teste de Kruskal Wallis. Os valores são expressos em média ± desvio padrão. Letras diferentes p<0,05. TARV= terapia antirretroviral; IPs= inibidores de protease; ITRNs= inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeos; ITRNNs= inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos; LH= hormônio luteinizante; IGF-I= fator 1 de crescimento semelhante a insulina e DPD= deoxipiridinolina urinária.

Tabela 3: Correlação de Pearson, entre as variáveis quantitativas e os marcadores de formação e reabsorção óssea.

Variáveis	Osteocalcina	p	Deoxipiridinolina urinária	p
Duração da Infecção (meses)	0,29	0,04	-0,20	0,15
PTH (pg/mL)	0,50	0,001	-0,05	0,72
IMC (Kg/m ²)	0,004	0,97	0,30	0,03

Nota: Estatisticamente significativa $p < 0,05$. IMC= índice de massa corpórea; PTH= paratormônio molécula intacta.

Tabela 4: Classificação da densidade mineral óssea dos sítios ósseos: fêmur, coluna lombar e corpo inteiro, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde de acordo com os grupos de estudo

Sítios ósseos	A: Sem TARV	B1: > 2 anos IPs+ITRNs	B2: > 2 anos ITRNs+ITRNNs	C1: < 2 anos IPs+ITRNs	C2: < 2 anos ITRNs+ITRNNs
Fêmur					
Osteopenia [n (%)]	2 (20)	3 (30)	4 (40)	3 (30)	3 (30)
Osteoporose [n (%)]	0	0	1 (10)	0	0
Coluna lombar					
Osteopenia [n (%)]	3 (30)	4 (40)	6 (60)	4 (40)	6 (60)
Osteoporose [n (%)]	1 (10)	1 (10)	0	0	0
Corpo inteiro					
Osteopenia [n (%)]	4 (40)	5 (50)	8 (80)	4 (40)	5 (50)
Osteoporose [n (%)]	0	0	0	0	0

Nota: Teste Exato de Fisher. TARV= terapia antirretroviral; IPs= inibidores de protease; ITRNs= inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos; ITRNNs= inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos.

Tabela 5: Modelos de regressão linear para os valores de osteocalcina

Modelo	Parâmetros	Estimativa	p-valor	IC 95%		R ²
				LI	LS	
I	Duração da infecção pelo HIV (meses)	0,004	0,02	0,001	0,007	0,61
	Consumo PTN (g)	0,003	0,02	0,001	0,007	
	FSH (mIU/mL)	-0,03	0,001	-0,05	-0,01	
	PTH (pg/mL)	0,02	0,001	0,009	0,034	
	Magnésio (mg/dL)	0,39	0,21	-0,23	1,01	
	Fósforo (mg/dL)	0,13	0,25	-0,10	0,37	
	CD4 (cels/mm ³)	-0,001	0,10	-0,001	0,001	
	DMO fêmur (g/cm ²)	-1,05	0,13	-2,44	0,33	
	DMO lombar (g/cm ²)	1,01	0,20	-0,57	2,6	
II	Duração da infecção pelo HIV (meses)	0,003	0,09	-0,001	0,007	0,39
	Consumo PTN (g)	0,001	0,002	0,002	0,01	
	Consumo Ca (mg)	-0,001	0,18	-0,001	0,001	
	CD4 (cels/mm ³)	-0,001	0,14	-0,001	0,002	
	DMO lombar (g/cm ²)	0,73	0,37	-0,91	2,37	

Nota: Modelo de regressão linear I foi ajustado pelas variáveis de concentrações séricas. Modelo de regressão linear II foi ajustado pelas variáveis de concentrações urinárias. Estatisticamente significativo $p < 0,05$. IC= intervalo de confiança; LI= limite inferior; LS= limite superior; R²= coeficiente de variação; DMO= densidade mineral óssea; PTH= proteína; Ca= cálcio.

Tabela 6: Modelos de regressão linear para os valores de deoxipiridinolina urinária

Modelo	Parâmetros	Estimativa	p-valor	IC 95%		R ²
				LI	LS	
I	Duração da infecção pelo HIV (meses)	-0,02	0,06	0,06	-0,03	0,27
	IMC (kg/m ²)	0,26	0,03	0,03	0,02	
II	IMC (kg/m ²)	0,57	0,003	0,21	0,94	0,36
	Massa magra (%)	-1,10	0,08	-2,34	0,14	
	Massa gorda (%)	-1,17	0,05	-2,37	0,02	
	Magnésio (mg/24h)	0,37	0,03	0,03	0,71	
	DMO corpo inteiro (g/cm ²)	-7,82	0,17	-19,2	3,56	

Nota: Modelo de regressão linear I foi ajustado pelas variáveis de concentrações séricas. Modelo de regressão linear II foi ajustado pelas variáveis de concentrações urinárias. Estatisticamente significativo $p < 0,05$. IC= intervalo de confiança; LI= limite inferior; LS= limite superior; R²= coeficiente de variação; DMO= densidade mineral óssea; IMC= índice de massa corpórea.

Tabela 7: Modelos de regressão linear para os valores de densitometria óssea do fêmur total

Modelo	Parâmetros	Estimativa	p-valor	IC 95%		R ²
				LI	LS	
I	Idade (anos)	-0,002	0,05	-0,005	-1,5	0,69
	IMC (Kg/m ²)	0,02	<0,001	0,01	0,03	
	Massa gorda (%)	-0,006	0,02	-0,01	0,03	
	Consumo de Ca (mg)	8,43	0,07	-6,5	0,001	
	FSH (mIU/mL)	-0,002	0,16	-0,006	0,001	
	Cálcio (mg/dL)	-0,03	0,06	-0,06	0,001	
	IGF-I (ng/mL)	-0,002	0,28	-0,005	0,002	
II	Idade (anos)	-0,003	0,007	-0,005	-0,001	0,65
	IMC (Kg/m ²)	0,03	<0,001	0,02	0,03	
	Massa magra (%)	-0,02	0,11	-0,06	0,006	
	Massa gorda (%)	-0,03	0,05	-0,06	0,004	

Nota: Modelo de regressão linear I foi ajustado pelas variáveis de concentrações séricas. Modelo de regressão linear II foi ajustado pelas variáveis de concentrações urinárias. Estatisticamente significativo p<0,05. IC= intervalo de confiança; LI= limite inferior; LS= limite superior; R²= coeficiente de variação; IMC= índice de massa corpórea; IGF-I= fator 1 de crescimento semelhante à insulina.

Tabela 8: Modelos de regressão linear para os valores de densitometria óssea da coluna lombar

Modelo	Parâmetros	Estimativa	p-valor	IC 95%		R ²
				LI	LS	
I	IMC (Kg/m ²)	0,01	0,01	0,002	0,02	0,39
	Massa gorda (%)	-0,002	0,32	-0,007	0,002	
	PTH (pg/mL)	0,001	0,20	-0,001	0,003	
	Cálcio (mg/dL)	-0,03	0,05	-0,06	-0,001	
	IGF-I (ng/mL)	-0,001	0,23	-0,001	0,0001	
	25(OH)D (ng/mL)	-0,002	0,09	-0,005	0,001	
II	Idade (anos)	0,002	0,14	-0,001	0,004	0,31
	Duração da infecção pelo HIV (meses)	0,001	0,08	-7,8	0,001	
	IMC (Kg/m ²)	0,01	0,001	0,01	0,02	
	Massa magra (%)	-0,03	0,11	-0,06	0,01	
	Massa gorda (%)	-0,03	0,07	-0,06	0,003	
	Magnésio (mg/24h)	0,01	0,09	-0,001	0,02	

Nota: Modelo de regressão linear I foi ajustado pelas variáveis de concentrações séricas. Modelo de regressão linear II foi ajustado pelas variáveis de concentrações urinárias. Estatisticamente significativo $p < 0,05$. IC= intervalo de confiança; LI= limite inferior; LS= limite superior; R²= coeficiente de variação; IMC= índice de massa corpórea; IGF-I= fator 1 de crescimento semelhante à insulina.

Tabela 9: Modelos de regressão linear para os valores de densitometria óssea do corpo inteiro

Modelo	Parâmetros	Estimativa	p-valor	IC 95%		R ²
				LI	LS	
I	Idade (anos)	-0,001	0,42	-0,003	0,001	0,55
	Duração da infecção pelo HIV (meses)	0,001	0,29	-0,001	0,001	
	IMC (Kg/m ²)	0,02	<0,001	0,01	0,03	
	Massa magra (%)	-0,05	0,001	-0,08	-0,02	
	Massa gorda (%)	-0,05	0,001	-0,08	-0,02	
	PTH (pg/mL)	0,001	0,85	-0,01	0,001	
	Testosterona (ng/dL)	2,36	0,96	-0,001	0,001	
	Cálcio (mg/dL)	-0,02	0,06	-0,05	0,001	
II	Idade (anos)	-0,001	0,32	-0,003	0,001	0,50
	Duração da infecção pelo HIV (meses)	0,001	0,15	-0,001	0,001	
	IMC (Kg/m ²)	0,02	<0,001	0,01	0,02	
	Massa magra (%)	-0,05	0,001	-0,08	-0,02	
	Massa gorda (%)	-0,05	0,001	-0,08	-0,02	
	Magnésio (mg/24h)	-0,001	0,9	-0,01	0,01	

Nota: Modelo de regressão linear I foi ajustado pelas variáveis de concentrações séricas. Modelo de regressão linear II foi ajustado pelas variáveis de concentrações urinárias. Estatisticamente significativo $p < 0,05$. IC= intervalo de confiança; LI= limite inferior; LS= limite superior; R²= coeficiente de variação; IMC= índice de massa corpórea.

ANEXOS

ANEXO A – Cópia da aprovação do trabalho no Comitê de Ética em Pesquisa



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br



Ribeirão Preto, 20 de agosto de 2010

Ofício nº 2834/2010
CEP/SPC

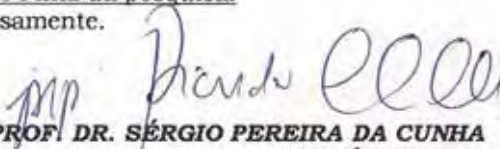
Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“PERFIL METABÓLICO DE CÁLCIO E ÓSSEO DE PACIENTES SOROPositivos PARA HIV EM USO OU NÃO DA TERAPIA ANTIRETROVIRAL”** foi analisado “AD REFERENDUM” pelo Comitê de Ética em Pesquisa e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 2605/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.


PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

PROF. DR. ANDERSON MARLIERE NAVARRO
ÉRIKA GRASIELA MARQUES DE MENEZES BARBOSA (Aluna)
Depto. de Clínica Médica - UETDI

ANEXO B**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O senhor está sendo convidado para participar do estudo chamado “Perfil metabólico de cálcio e ósseo de pacientes soropositivos para HIV em uso ou não da terapia antiretroviral”. Este estudo está sendo realizado pelo Prof^o. Dr. Anderson Marliere Navarro e pela aluna Erika Grasiela M. de Menezes Barbosa que irá avaliar a quantidade de nutrientes que o senhor consome no dia-a-dia. Além disso, irá avaliar como está a saúde do seu osso. Para isto, primeiramente o senhor será questionado sobre a sua alimentação de rotina e realizado medidas de peso e circunferências (braço, abdômen, panturrilha e quadril).

Em segundo momento será necessário que o senhor faça um jejum de 12 horas antes do segundo encontro. Iremos coletar três amostras de 5 ml de sangue e também a entrega do frasco com a coleta de urina. Após a coleta de sangue será agendado caso ainda não tenha feito, o exame de avaliação do osso (densitometria óssea). Este exame será realizado no Hospital das Clínicas sem qualquer risco ou desconforto no momento do exame. O benefício que este estudo vai trazer para o senhor é que nós vamos saber se a alimentação ou o tratamento medicamentoso está influenciando na saúde do seu osso.

O senhor tem o direito de desistir do estudo em qualquer momento, sem prejudicar o tratamento que o senhor recebe aqui no Hospital das Clínicas ou no Centro de Saúde Escola. Destacamos que não haverá pagamentos financeiros referentes à sua participação como voluntário e que as vindas ao Hospital das Clínicas será agendada com os retornos já previstos sem aumentar seus gastos com transporte.

Todas as informações coletadas serão mantidas em segredo sem a sua identificação.

Eu, _____, número do registro: _____, fui convidado e aceito livremente participar do estudo chamado “Perfil metabólico de cálcio e ósseo de pacientes soropositivos para HIV em uso ou não da terapia antiretroviral”, sob a responsabilidade do pesquisador Profº. Dr. Anderson Marliere Navarro, docente do departamento de Clínica Médica do HCFMRP-USP e aluna Erika Grasiela Marques de Menezes Barbosa.

Assinatura da participante

Anderson Marliere Navarro

Departamento de Clínica Médica - FMRP – USP
Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre – Ribeirão Preto
Fone: 3602 3097, Cel. 16 9770 2920
Email: navarro@fmrp.usp.br

Erika Grasiela Marques de Menezes Barbosa

Departamento de Clínica Médica – FMRP – USP
Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre – Ribeirão Preto
Fone: 3372 3556, Cel. 16 9709 8724
Email: erikagmm7@yahoo.com.br

ANEXO C**RELATÓRIO DE REGISTRO ALIMENTAR**

Dia da Semana: _____

REFEIÇÃO / HORÁRIO	ALIMENTOS / QUANTIDADE
Café da Manhã (: hs)	
Lanche da Manhã (: hs)	
Almoço (: hs)	
Lanche da Tarde (: hs)	
Jantar (: hs)	
Ceia (: hs)	

Quantidade de água que toma por dia? _____

Quantidade de café que toma por dia? _____