

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo será disponibilizado somente a partir de 22/08/2018.



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

Vânia Vieira de Melo Fagundes Vidal

**Prevalência de alterações ósseas e risco de fraturas em  
pessoas vivendo com HIV/Aids em uso crônico de  
antirretrovirais**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual “Júlio de  
Mesquita Filho” Câmpus de Botucatu,  
para obtenção do título de Doutora em  
Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Adjunta Lenice do Rosário de Souza

Botucatu  
2017

Vânia Vieira de Melo Fagundes Vidal

**Prevalência de alterações ósseas e risco de fraturas  
em pessoas vivendo com HIV/Aids em uso crônico  
de antirretrovirais**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho” Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Adjunta Lenice do Rosário de Souza

Botucatu

2017

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

Vidal, Vânia Vieira de Melo Fagundes.

Prevalência de alterações ósseas e risco de fraturas em pessoas vivendo com HIV/Aids em uso crônico de antirretrovirais / Vânia Vieira de Melo Fagundes Vidal. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Lenice do Rosário de Souza

Capes: 40000001

1. Fraturas ósseas. 2. Terapia antirretroviral.  
3. Densidade óssea. 4. HIV (Vírus). 5. Vitamina D.

Palavras-chave: Antirretroviral; Densidade mineral óssea; FRAX; HIV; Vitamina D.

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

Vânia Vieira de Melo Fagundes Vidal

Prevalência de alterações ósseas e risco de fraturas em pessoas vivendo com HIV/Aids em uso crônico de antirretrovirais

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho” Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

### **Comissão Examinadora**

---

**Orientadora: Profa. Adjunta Lenice do Rosário de Souza**

Depto de Doenças Tropicais e Diag. Por Imagem  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

---

**Prof. Dr. André Pentean Trindade**

Depto de Doenças Tropicais e Diag. Por Imagem  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cilmerly Suemi Kurokawa**

Depto de Pediatria  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

---

**Dr<sup>a</sup>. Érika Ferrari Rafael da Silva**

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mariangela Ribeiro Resende**

Departamento de Clínica Médica  
Ciências de Clínica Médicas - UNICAMP

Botucatu, 2017.

# **Agradecimentos**

## **AGRADECIMENTOS**

A Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp, FMB/UNESP, pela estrutura e organização do programa de pós-graduação

A Pós-Graduação em Doença Tropicais

Meus sinceros agradecimentos a Prof Dra Alexandrina Sartori e ao Dr Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza

Seção de Pós-Graduação da FMB em especial à Bruna Q. S. Jorgetto, Lilian C. N. Bianchi e Janete A. F. N. Silva, pelo extremo profissionalismo, competência e simpatia a mim dispensados, meus sinceros agradecimentos

Agradeço o Escritório de Apoio a Pesquisa (EAP) em especial o prof. Dr José Eduardo Corrente, pela colaboração e análise estatística do trabalho

Comissão Permanente de pesquisa (CPP) da FMB/UNESP

A Disciplina de Diagnóstico por imagem

Aos amigos Mônica Bannwart Mendes e João Paulo Vasconcelos Poli, pelos pedidos de exames de densitometria óssea para os indivíduos que participaram deste estudo.

Aos funcionários da Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por imagem, secretários Michele K. L. Nishi e Júlio C. Botari

Aos meus colegas de trabalho do SAE de Infectologia “Domingos Alves Meira”, pelo apoio e amizade

A colegas da Seção Técnica de laboratórios de Análise Clínicas do HC-UNESP, especialmente Salete e Talita

Ao Setor de Radiologia e Ultrassom, aos funcionários do Ana Lúcia , João B e especialmente responsável pelo setor Marcelo

Agradeço imensamente todos os funcionários da UNIPEX-FMB, em especial: Regina, Cilmary, Paula, Elenize, Vitor, Rodrigo e Renata

Meu obrigada, amiga e pós-graduanda Vanessa, pela ajuda com a técnica de ELISA

Aos amigos do SAE de Infectologia “Domingos Alves Meira” sou grata pela paciência, dedicação, colaboração, amizade, ajuda nos registros dos exames e coleta de sangue: Karina, Luciene, Adolpho, Sandra, Reginaldo, Rosemeire, Ana Beatriz, André, Gabriela e Rodrigo

Agradeço imensamente a Aline, Fabiana e Renata pela paciência, compreensão, amizade, obrigada por serem minhas companheiras, pelas conversas, pelos momentos de descontração e dedicação durante a execução deste trabalho

A todos os pacientes que aceitaram participar deste estudo

A todos aqueles que direta ou indiretamente auxiliaram-me neste trabalho, minha gratidão

# **Agradecimentos Especiais**

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

As amigas e colaboradoras deste trabalho, Adriana e Cilmary.

Agradeço a ajuda para que este trabalho se realizasse, pela amizade que me ajudou a superar os obstáculos pessoais e muitos acadêmicos, pela compreensão.

Obrigada por nunca negarem apoio, por estarem ao meu lado nas horas de minhas dificuldades, pela confiança, carinho e companhia neste trajeto que para mim foi muito árduo e por me fazerem sentir que eu iria conseguir superar as barreiras da imposta pela vida.

À minha orientadora Lenice, por estar sempre ao meu lado, me ajudando a superar as minhas dificuldades, minhas inseguranças. Por ter sido sempre gentil, atenciosa e disponível; sempre levando em consideração os meus sentimentos e necessidades.

Por conhecer minhas limitações e com toda paciência e dedicação me ajudou no meu aprendizado acadêmico. Muito obrigada pelo carinho, compreensão pela sua dedicação e paciência durante estes anos que trabalhamos juntas. Eu não teria conseguido finalizar esta importante etapa profissional sem você estar me ajudando.

À você, minha eterna gratidão !

Aos homens da minha vida, meu marido Fábio e meu filho Bruno Henrique. Sou agradecida a vocês por sempre estarem me apoiando nos meus momentos difíceis e por compreenderem minha ausência e falta de atenção. Saibam que vocês são as luzes brilhantes da minha vida

“Jamais desista de ser **feliz**.  
**Lute** sempre pelos seus sonhos.  
Seja profundamente apaixonado pela **vida**  
Pois a vida é um **espetáculo** imperdível.”

**Augusto Cury**

**Resumo e Abstract**

## RESUMO

Vidal, VVMF. **Prevalência de alterações ósseas e risco de fraturas em pessoas vivendo com HIV/Aids em uso crônico de antirretrovirais.** Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista. Botucatu, 2017.

**Introdução:** O uso da terapia antirretroviral (TARV) tem aumentado a sobrevida com melhora da qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), o que também tem resultado em maior expectativa de vida. A infecção crônica pelo HIV e seu tratamento prolongado têm sido associados a diversas complicações ou eventos tardios, tais como, doenças metabólicas, cardiovasculares e renais, anormalidades na densidade mineral óssea (DMO) e osteoporose. Assim, o uso crônico da TARV tem demonstrado alta prevalência de deficiência de vitamina D, maior declínio da DMO e aumento do risco de fraturas de quadril, coluna vertebral e punhos, que têm sido relacionados principalmente ao uso de efavirenz, tenofovir e/ou inibidores de protease.

**Objetivos:** estimar a prevalência e os fatores de risco das alterações ósseas e de fraturas, pela ferramenta FRAX, verificando a interferência da TARV sobre o nível sérico da vitamina D e na DMO em portadores do HIV.

**Casuística e métodos:** foram estudadas 160 PVHA, com idades acima de 20 anos, de ambos os sexos, que atenderam aos critérios de inclusão para o estudo. Tratou-se de estudo observacional realizado no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”, Botucatu/SP. Foram incluídos pacientes adultos, com idade de 20 anos ou mais, em uso ou não de TARV e excluídos gestantes e mulheres menopausadas, além de indivíduos com diagnóstico de hipogonadismo. Prontuários médicos além de questionário específico foram utilizados para obtenção de dados demográficos, informações sobre hábitos de vida, antecedentes familiares e individuais de fraturas ósseas e uso de antirretrovirais. Foram realizadas dosagens séricas, por quimiluminescência, de vitamina D e paratormônio (PTH), e por química seca, de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, contagens de linfócitos TCD4+ por citometria de fluxo, determinações de cargas virais do HIV por PCR em tempo real e teste imunoenzimático sanduíche (ELISA *kit* da *Elabscience*) para dosagem de CTX-I. Estudo da DMO foi realizado na coluna lombar e colo do fêmur, pelo *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA) e para o risco de fratura utilizou-se a ferramenta de avaliação de risco de fratura (FRAX). A análise estatística descritiva foi realizada, incluindo a distribuição de frequência para os dados categorizados e cálculo de média e desvio padrão para variáveis contínuas. A prevalência da DMO foi calculada em função de frequência relativa. A associação entre variáveis foi realizada pelo teste Qui-quadrado. Análise de variância, seguido do teste de Tukey foram realizadas para comparações entre médias para as variáveis contínuas, em caso de distribuição simétrica e, em caso de assimetria, utilizou-se ajuste de distribuição gama seguida do teste de Wald. Em todos os testes foi utilizados o nível de significância de 5% ou p-valor correspondente.

**Resultados:** houve predomínio do sexo masculino, com idades compreendidas de 20 a 79 anos, com média de 39,4 anos. A análise descritiva dos fatores de risco tradicionalmente conhecido para baixa DMO não apresentou diferenças nas variáveis, idade, índice de massa corporal, tabagismo, uso de álcool, histórias

individual e familiar de fraturas e atividade física. Os indivíduos em TARV apresentaram níveis séricos de vitamina D menores em relação aos pacientes sem tratamento. A vitamina D foi menor nas PVHA em uso de efavirenz. A análise do marcador de reabsorção CTX-I não apresentou diferenças entre os indivíduos estudados, apenas 12,5% apresentaram níveis aumentados para suas idades. O exame de densitometria óssea foi realizado no fêmur e coluna lombar em 116 indivíduos, dos quais 28,4% apresentaram baixa DMO, 33,3% apresentaram osteopenia e 21,2%, osteoporose. O risco de fratura, calculado pelo FRAX, mostrou que 6,0% das PVHA apresentaram risco aumentado de fratura de quadril.

**Conclusões:** A prevalência de alterações ósseas encontrada neste estudo foi de 26,8% e de risco de fratura de quadril de 6,0%. Pacientes em que o esquema antirretroviral continha efavirenz tiveram 4,2 vezes maior chance de apresentar baixos níveis de vitamina D, do que os recebiam inibidores de protease. Não foram encontradas associações da TARV sobre as prevalências de baixa DMO, osteopenia, osteoporose e fraturas.

Palavras-chaves: 1. Fraturas ósseas. 2. Terapia antirretroviral. 3. Densidade óssea. 4. HIV (Vírus). 5. Vitamina D.

---

## ABSTRACT

Vidal, VVMF. Prevalence of bone alterations and risk of fractures in people living with HIV / AIDS in chronic use of antiretrovirals. Faculty of Medicine of Botucatu. Paulista State University. Botucatu, 2017.

**Introduction:** The use of antiretroviral therapy (ART) has increased survival and improved quality of life for people living with HIV/Aids (PLWH), this therapy has also resulted in longer life expectancy. Chronic HIV infection and its prolonged treatment have been associated with various complications or late events, such as metabolic, cardiovascular and renal diseases, abnormalities in bone mineral density (BMD), and osteoporosis. Thus, chronic usage of ART, has caused high prevalence of vitamin D deficiency, greater decline in BMD, and increased risk of hip, spine and fist fractures, that has been mainly related to use of efavirenz, tenofovir and/or protease inhibitors.

**Objectives:** To estimate the prevalence and risk factors of bone alterations and fractures using the fracture risk assessment tool (FRAX), to verify the interference of ART on the serum level of vitamin D and in BMD among HIV patients.

**Casuistry and methods:** 160 PLWH were studied, of both sexes, with ages over 20 years, who meet inclusion criteria for the study. This observational study was performed at the Domingos Alves Meira Department of Specialized Ambulatory Infectology (SAEI-DAM) - Botucatu/SP/Brazil. The study included adult patients, aged 20 years or older, in regular use of ART or not; pregnant, menopausal women and individuals who had been diagnosed with hypogonadism were excluded. Medical records and a specific questionnaire were used to obtain demographic data, information on life habits, family and individual histories of bone fractures and antiretroviral uses. Serum dosages were measured, with chemiluminescence for vitamin D and parathyroid hormone and dry chemistry for calcium, phosphorus and alkaline phosphatase, CD4+ T lymphocyte counts were made using flow cytometry, HIV viral load determinations were taken using real-time PCR and sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA Kit Elabscience) was used for a CTX-I assay. The BMD study was performed in the lumbar spine and the femur neck by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) and the fracture risk assessment tool (FRAX) was used to measure fracture risk. A descriptive statistical analysis was performed, including a frequency distribution for the categorized data and a calculation of the means and standard deviations for the continuous variables. The prevalence of BMD was calculated as a function of relative frequency. The association between the variables was determined using the Chi-square test. An analysis of variance and Tukey test were performed to compare the averages for the continuous variables, when the distribution was symmetric and in the case of asymetric, a gamma distribution adjustment and a Wald test were used. For all tests, a significance level of 5% or a corresponding p-value was used.

**Results:** The sample was predominantly male, aged between 20 and 79 years (median 39.4 years). The descriptive analysis of risk factors traditionally associated with low BMD did not reveal any difference in the variables for, age, body mass index, smoking, alcohol use, physical activity, individual or family histories of fractures. Individuals who were receiving ART had lower serum vitamin D levels than did untreated patients. Vitamin D was also lower in PLWH who were using efavirenz. Analysis of the CTX-I reabsorption marker showed no differences among the studied individuals, only 12.5% presented elevated levels for their ages. Bone densitometry

was performed for the femur neck and lumbar spine in 116 individuals, of whom 28.4% had low BMD, 33.3% had osteopenia, and 21.2% had osteoporosis.

**Conclusions:** The prevalence of bone changes found in this study was 26.8%, and the risk of hip fracture was 6.0%. The patients who were on antiretroviral regimen containing efavirenz were 4.2 times more likely to present low levels of vitamin D than were those who received protease inhibitors. No associations were found of ART on prevalences of low BMD, osteopenia, osteoporosis and fractures.

# **Lista de Tabelas**

**LISTA DE TABELAS****Artigo nº 1**

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Características dos 106 pessoas que vivem com HIV/Aids estudadas. Botucatu, 2017 .....         | 51 |
| Tabela 2. Parâmetros da densitometria óssea das 106 pessoas que vivem com HIV/Aids. Botucatu, 2017 ..... | 52 |

**Artigo nº 2**

|                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Características dos 160 pessoas que vivem com HIV/Aids, de acordo com os grupos de estudo. Botucatu 2017 .....                                                  | 68 |
| Tabela 2. Médias e medianas (quartil 25 e quartil 75) das dosagens séricas dos exames laboratoriais das 160 pessoas que vivem com HIV/Aids estudadas Botucatu, 2017 ..... | 69 |
| Tabela 3. Distribuição de 116 PVHA quanto á DMO e FRAX após realização de densitometria óssea. Botucatu, 2017 .....                                                       | 70 |

**Artigo nº 3**

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Caracterização das 59 pessoas que vivem com HIV/Aids estudadas. Botucatu 2017 ..... | 85 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|

# **Lista de Abreviaturas e Siglas**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC – Lamivudina  
ABC – Abacavir  
Aids - Síndrome da imunodeficiência adquirida  
ARV – Antirretrovirais  
ATV – Atazanavir  
AZT – Zidovudina  
CTX-I – Telopectídeo carboxiterminal de ligação cruzada do colágeno tipo I  
D4T – Estavudina  
DEXA – Absorciometria de raio-X de dupla energia  
DMO – Densidade mineral óssea  
DRV – Darunavir  
DTG – Dolutegravir  
EAP – Escritório de Apoio à Pesquisa  
EFZ – Efavirenz  
ETV – Etravirina  
FAMESP – Fundação para o Desenvolvimento Médico Hospitalar  
FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu  
FRAX – Ferramenta de avaliação de risco de fratura  
FTC – Emtricitabina  
HCFMB – hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu  
HIV – Vírus da imunodeficiência humana  
IF – Inibidores de fusão  
IMC – Índice de massa corpórea  
INI – Inibidores de integrase  
IP – Inibidores de protease  
IP/r – Inibidores de protease/ritonavir  
IST – Infecções sexualmente transmissíveis  
ITRN – Inibidores da transcriptase reversa, análogos de nucleosídeos  
ITRNN – Inibidores da transcriptase reversa, não nucleosídeos  
LPV/r – Lopinavir/ritonavir  
MQV – Maraviroque  
NVP – Nevirapina

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PTH – Paratormônio

PVHA – Pessoas vivendo com HIV/Aids

RAL – Raltegravir

RTV – Ritonavir

RVP – Rilpivirina

SAEI-DAM – Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira”

SQV – Saquinavir

SICLOM – Sistema de Controle Logístico de Medicamentos

TARV – Terapia antirretroviral

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDF – Tenofovir

TPV – Tipranavir

UNESP – Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”

# Sumário

---

**SUMÁRIO**

|                                                                                                                                           |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>CAPÍTULO I .....</b>                                                                                                                   | <b>23</b>  |
| <b>1 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>                                                                                                      | <b>24</b>  |
| 1.1 Infecção pelo HIV/Aids .....                                                                                                          | 24         |
| 1.2 Alterações ósseas e infecção pelo HIV .....                                                                                           | 25         |
| 1.3 Justificativa do Estudo .....                                                                                                         | 32         |
| <b>2 OBJETIVOS.....</b>                                                                                                                   | <b>32</b>  |
| 2.1 Objetivo Geral .....                                                                                                                  | 32         |
| 2.2 Objetivos Específicos: .....                                                                                                          | 33         |
| <b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>                                                                                                        | <b>33</b>  |
| 3.1 Desenho e local do estudo .....                                                                                                       | 33         |
| 3.2 Critérios de Inclusão .....                                                                                                           | 33         |
| 3.3 Critérios de Exclusão.....                                                                                                            | 34         |
| 3.4 Cálculo do Tamanho Amostral .....                                                                                                     | 34         |
| 3.5 Análise Estatística.....                                                                                                              | 36         |
| <b>4 REFERÊNCIAS .....</b>                                                                                                                | <b>37</b>  |
| <b>CAPÍTULO II .....</b>                                                                                                                  | <b>44</b>  |
| Artigo nº1 - Alterações dos níveis de vitamina D e da densidade mineral<br>óssea em portadores do HIV em tratamento antirretroviral ..... | 45         |
| Artigo nº2 - Alterações ósseas e uso crônico de antirretrovirais .....                                                                    | 61         |
| Artigo nº3 - Alterações ósseas após único esquema de antirretrovirais .....                                                               | 80         |
| <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>                                                                                                         | <b>92</b>  |
| <b>APÊNDICES .....</b>                                                                                                                    | <b>93</b>  |
| Apêndice I – Métodos .....                                                                                                                | 94         |
| Apêndice II – Protocolo – Alterações ósseas .....                                                                                         | 99         |
| <b>ANEXOS .....</b>                                                                                                                       | <b>101</b> |
| Anexo I – Termo de consentimento Livre e Esclarecido. ....                                                                                | 102        |
| Anexo II – Ferramenta de Avaliação do risco de fratura (FRAX) .....                                                                       | 104        |
| Anexo III – Aprovação do CEP Local.....                                                                                                   | 106        |

# Capítulo I

## 1 Revisão da Literatura

### 1.1 Infecção pelo HIV/Aids

Atualmente, cerca de 36,7 milhões de pessoas vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, destes, apenas 18 milhões têm acesso à terapia antirretroviral (TARV) [1]. No Brasil, estima-se que 830.000 pessoas sejam infectadas pelo HIV [2], respondendo por 40% das novas infecções na América Latina [3]. Aproximadamente 455 mil pacientes fazem uso de TARV, cuja medicação é distribuída, gratuitamente, pelo Sistema Único de Saúde [4], política do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, com isso, garantindo seu acesso universal [5].

No Brasil, existem 22 medicamentos antirretrovirais (ARV) divididos em seis classes: inibidores da transcriptase reversa, análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa, não nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidores de fusão (IF), inibidores da integrase (INI) e antagonistas do correceptor CCR5 [5].

A TARV tem como objetivo inibir a replicação do HIV e, como consequência, diminuir o risco de progressão da imunossupressão e da doença, além de diminuir sua transmissão [6,7]. Assim, o uso dos ARV mostraram profundo impacto na redução da viremia e na reconstituição do sistema imune dos pacientes infectados pelo HIV/Aids, observando-se considerável declínio da morbi-mortalidade associada à doença [8].

A terapia inicial atualmente recomendada no Brasil, deve sempre incluir combinações de três ARV, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRNT) associados a um inibidor de integrase (INI) [9] e está indicada para todos os portadores do HIV, independentemente das contagens das células T CD4+, a partir de seu diagnóstico.

Os diferentes mecanismos de ação dos ARV estão mostrados no quadro 1 [9,10,11].

**Quadro 1. Mecanismos de ação das classes de antirretrovirais disponíveis para uso clínico no Brasil.**

| ARV                        | Mecanismo de Ação                                                                                                                                                                                          | Medicamentos                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ITRN/ITRNt</b>          | Atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza                                                 | Abacavir (ABC); lamivudina (3TC); tenofovir (TDF); zidovudina (AZT)<br>Combinações:<br>tenofovir+lamivudina (TDF+3TC); zidovudina+lamivudina (AZT+3TC);tenofovir+lamivudina+e favirenz (TDF+3TC+EFZ) |
| <b>ITRNN</b>               | Bloqueiam diretamente a ação da enzima transcriptase reversa e a multiplicação do vírus                                                                                                                    | Efavirenz (EFZ); nevirapina (NVP); etravirina (ETV)                                                                                                                                                  |
| <b>IP</b>                  | Atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV                                                                                         | Atazanavir (ATV); darunavir (DRV); lopinavir/ritonavir (LPV/r); ritonavir (RTV); saquinavir (SQV); tipranavir (TPV)                                                                                  |
| <b>INI</b>                 | Bloqueia a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células | Raltegravir (RAL); dolutegravir (DTG)                                                                                                                                                                |
| <b>Antagonista de CCR5</b> | Têm como alvo os receptores de quimiocina CCR5, presentes nos linfócitos T                                                                                                                                 | Marviroque (MVQ)                                                                                                                                                                                     |
| <b>IF</b>                  | Impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir                                                                                                                               | Enfuvirtida (T20)                                                                                                                                                                                    |

ARV: antirretroviral; ITRN/ITRNt: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos; ITRNN: inibidores da transcriptase reversa, não análogos de nucleosídeos; IP: inibidor de protease; INI: inibidor de integrase; IF: inibidor de fusão.

O uso da TARV tem aumentado a sobrevida com melhora da qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), o que tem resultado em maior expectativa de vida, mas ainda menor do que na população em geral [12]. Entretanto, a TARV pode se associar à diversas complicações ou eventos adversos tardios, cujos mecanismos não são, ainda, totalmente compreendidos [13].

As comorbidades não associadas à Aids, tais como, diabetes *mellitus*, doenças cardiovascular, hepática, renal e óssea, cânceres, além de declínio neurocognitivo, que podem corresponder ao envelhecimento precoce observado nesta população, pode também se relacionar à menor sobrevida [14,15].

## 1.2 Alterações ósseas e infecção pelo HIV

As PVHA são mais propensas a desenvolverem baixa densidade mineral óssea (DMO) com início mais precoce do que na população em geral [16]. Assim, é comum o achado de osteopenia e osteoporose, com estimativa de prevalência três

vezes maior do que em indivíduos não portadores do HIV [17]. Tanto a TARV quanto a infecção crônica pelo HIV têm sido implicadas na redução da DMO [18]. Pinto Neto *et al.* [19], em estudo de prevalência realizado com PVHA brasileiras constataram que a DMO era diminuída nos indivíduos que apresentavam os fatores de risco clássicos, tais como, índice de massa corpórea (IMC) baixo e mulheres na pós-menopausa. Os autores observaram ainda que os indivíduos do sexo masculino apresentaram menor DMO do que as mulheres.

Elucidar as causas das alterações ósseas em PVHA é um desafio, devido à sua natureza multifatorial, incluindo a contribuição do vírus, da imunossupressão, da TARV, da toxicidade, além dos fatores de risco tradicionais para desenvolvimento de osteoporose e risco de fraturas [20]. São, então, os mais conhecidos, sexo feminino, etnias, amarela e branca, idade mais avançada, precocidade do início da menopausa, hereditariedade, considerando presença de osteoporose ou de fratura osteoporótica entre os familiares, história pregressa de fraturas osteoporóticas, erros nutricionais, tais como, baixa ingestão de cálcio e de vitamina D, má absorção de alimentos, maus hábitos de vida, como por exemplo, ingestão exagerada de café e álcool, tabagismo, sedentarismo, uso de certos medicamentos, como glicocorticoides e anticonvulsivantes, além de doenças inflamatórias sistêmicas [20,21,22].

A vitamina D é um pró-hormônio fundamental para a homeostase do cálcio e metabolismo ósseo, relacionado ao desenvolvimento e manutenção de um esqueleto saudável. É encontrada de duas formas: ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), produzida pelas plantas e colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>), produzida no tecido animal pela ação da luz ultravioleta (290 a 310nm) no 7-deidrocolesterol na pele humana. Ambas entram na circulação, liga-se à proteína ligadora de vitamina D e são transportadas ao fígado onde sofrem sua primeira hidroxilação resultando na forma hidroxivitamina D (25(OH)D). No entanto, a 25(OH)D é biologicamente inerte e para ser ativada ela é novamente hidroxilada no rim, assumindo a forma de 1,25-diidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), cuja ação é responsável pela regulação do metabolismo de cálcio e fósforo no intestino e nos ossos [23,24].

A síntese de vitamina D na pele mediada pela exposição de forma adequada à luz solar é profundamente afetada por vários fatores, como idade, o grau de pigmentação da pele, a latitude, a hora do dia, estação do ano, condições do tempo, poluição atmosférica, vestuário e uso de filtro solar. Outros elementos que

podem influenciar na concentração plasmática da 25(OH)D<sub>3</sub> são fatores nutricionais, os que afetam a absorção intestinal da vitamina e seu metabolismo no fígado [23].

Em diferentes estudos realizados com PVHA adultas da região nordeste do Brasil, Canuto *et al.* [25] e Conrado *et al.* [26] encontraram, respectivamente, prevalências de 24,0% e 40,7% de deficiência de vitamina D associada ao uso prolongado de ARV, sendo que os últimos autores estudaram apenas mulheres.

É também elevada a prevalência de deficiência de vitamina D em portadores do HIV nos Estados Unidos da América, como mostrado em estudo transversal retrospectivo realizado em Atlanta e composto em sua maioria por homens de origem afro-americana, houve maior prevalência de deficiência de vitamina D nos pacientes infectados pelo HIV (53,2%), quando comparados aos indivíduos soronegativos (38,5%). Após análise multivariada, os fatores de riscos para deficiência de vitamina D incluíram raça negra, IMC elevado e período de inverno [27]. Adeyemi *et al.* [28], em estudo multicêntrico com mulheres infectadas pelo HIV, de Chicago, São Francisco, Nova York, Washington e Los Angeles, encontraram 60,0% de prevalência de deficiência de vitamina D, predominantemente em afro-americanas de baixas renda e educação.

No Brasil, Sales *et al.* [29], em estudo recente na cidade de São Paulo, avaliaram ingestão e níveis séricos de vitamina D em indivíduos adultos infectados pelo HIV, dos quais 78,0% estavam sob TARV e observaram alta proporção de deficiência e insuficiência dessa vitamina. Os autores sugeriram que os fatores relacionados ao vírus e o uso das drogas ARV podem contribuir com essas alterações.

Outros estudos têm enfatizado o impacto dos ARV sobre o metabolismo da vitamina D [30,31], e seus baixos níveis têm sido envolvidos na patogênese da osteoporose tanto em PVHA quanto na população geral [32,33].

Segundo alguns autores, o risco de deficiência de vitamina D é maior em pacientes em uso de ARV do que em virgens de tratamento, principalmente naqueles que recebem efavirenz [32,34,35,36]. Do mesmo modo, Whol *et al.* [35] observaram diminuição significativa dos níveis da vitamina D após 48 semanas de TARV, somente nos indivíduos em uso de esquemas contendo EFZ ou rilpivirina (RVP).

O EFZ interfere no metabolismo da vitamina D levando à deficiência. Ele reduz a expressão da enzima CYP2R1 do citocromo P450 que está envolvida na

conversão da vitamina D3 para 25(OH)D e regula CYP24 que converte a vitamina D ativa em metabólitos inativos [37].

Das *et al.* [38], em estudo multicêntrico, mostraram que o EFZ tem sido associado com baixos níveis de vitamina D, enquanto o uso do tenofovir (TDF) associou-se a aumento de paratormônio (PTH). Além disso, os mesmos autores indicaram que novas classes de ARV, tais como, RAL e MVQ, podem apresentar menores efeitos sobre o metabolismo da vitamina D em comparação com os mais antigos [24,39].

Estudo realizado em uma coorte de jovens infectados pelo HIV sul-africanos demonstrou que a deficiência de vitamina D esteve presente em 15,0% dos participantes e foi associada com o uso do EFZ. Neste mesmo estudo, uso de EFZ ou LPV/r, peso, idade, sexo e níveis de vitamina D foram associados à baixa DMO e ao aumento de fraturas [40]. Outro estudo recente também sugeriu que o ATV está associado com aumento do risco de osteoporose, semelhante ao observado com o EFZ [41].

O TDF tem demonstrado maior declínio da DMO em relação ao ABC [42]. O uso profilático de TDF em sujeitos não infectados pelo HIV também demonstra declínio da DMO. Homens e mulheres transexuais, não infectados, em estudo multicêntrico, foram randomizados para receberem emtricitabina (FTC) associada ao TDF ou placebo para avaliação de profilaxia pré-exposição ao HIV. No grupo FTC/TDF, a DMO da coluna vertebral foi menor, nas primeiras 24 semanas, em comparação com 96 semanas. A DMO avaliada no quadril diminuiu inicialmente e, em seguida, mostrou recuperação assemelhando-se à linha de base na semana 72 [43].

Estudo realizado com PVHA em uso de TARV mostrou consistentemente que sem o TDF ocorre menor declínio da DMO nas primeiras 48 semanas de tratamento [44]. Brown *et al.* [45] demonstraram semelhanças nas perdas ósseas da coluna lombar e quadril, após 96 semanas de início da TARV, entre pacientes que recebiam ATV/r ou DRV/r, mas eram significativamente maiores do que os que recebiam RAL.

Um dos mecanismos sugeridos para alterações ósseas associadas ao TDF é que a hipofosfatemia secundária à disfunção tubular renal proximal desencadeia a reabsorção óssea numa tentativa de liberar o fósforo da matriz [37].

Os mecanismos mais envolvidos na osteoporose são uso contínuo dos ARV, tabagismo, baixos níveis de hormônios sexuais e de vitamina D, observada, especialmente, na coluna lombar, quadril e colo do fêmur [46].

Em uma metanálise de estudos transversais realizados com homens e mulheres infectados pelo HIV em uso de TARV foi encontrada prevalência para osteoporose de 15,0%, quando comparada com indivíduos não portadores do vírus. Além disso, mostraram que os infectados tinham 6,4 e 3,7 vezes maiores riscos, respectivamente, para desenvolver baixa DMO e osteoporose, quando comparados com controles não portadores do vírus [47]. A partir desta publicação, outras populações foram avaliadas e taxas similares de baixa DMO em PVHA foram relatadas em estudos do Brasil e da Turquia [18,19].

A ocorrência de alterações ósseas varia de acordo com os fatores de risco de cada paciente, bem como dos ARV e suas classes. Nesse sentido, MacComsey *et al.* [41] sugeriram que o ATV está associado com aumento do risco de osteoporose, semelhante ao que é observado com uso do EFZ. No entanto, Brown *et al.* [48] observaram perda da DMO independentemente do esquema terapêutico utilizado, mas observaram que pacientes que tinham baixas contagem de células T CD4+ apresentavam maior propensão à perda óssea.

O estudo SMART, de estratégias para gerenciamento da terapia antirretroviral, comparou alterações ósseas entre indivíduos em uso contínuo ou intermitente de TARV, observando-se que não houve diferença entre eles quanto à incidência de osteoporose e que seu uso por tempo prolongado provavelmente associa-se ao aumento da taxa de fraturas [49].

Os efeitos dos IP sobre a DMO não são claros, entretanto, há estudos que sugerem essa associação [50,51,52]. Harris *et al.* [52] observaram que uso de LPV/r relaciona-se com alto risco de fraturas de quadril, coluna vertebral e punhos.

Bedimo *et al.* [54], em estudo retrospectivo de 21 anos, realizado nos Estados Unidos da América, com diferentes regimes de TARV observaram que a exposição cumulativa ao TDF associou-se a maior risco de fraturas ao ano, após controle dos fatores de risco tradicionais. Ao contrário, exposição ao ABC, AZT, D4T ou ITRNN não foram associados com aumento de risco de fraturas. Mas, as exposições ao TDF e aos IP/r demonstraram associação para o risco de fratura osteoporótica, independentemente do IP/r estar em uso concomitante ao TDF.

Ainda, considerando o uso individual dos ARV, o TDF tem sido mais associado com aceleração da perda óssea [41,55], e o EFZ com diminuição dos níveis de vitamina D, o que pode levar à perda óssea [36].

Estudos que avaliaram o impacto do início da TARV sobre a DMO mostraram que houve perda óssea após 24 a 96 semanas de uso da terapia, independentemente do esquema utilizado [49,52].

Vonderer *et al.* [56], em estudo realizado com pacientes europeus infectados pelo HIV, sugeriram que a associação de AZT e 3TC contribuíram para diminuição da DMO, pois o grupo que recebeu AZT + 3TC + LPV/r apresentou maior perda óssea do que o que recebeu NVP + LPV/r. Por outro lado, Pinto Neto *et al.* [18], em estudo de população brasileira da região sudeste não encontraram associação entre baixa DMO e o uso do AZT e NVP. E, em relação ao TDF, seu uso esteve associado com diminuição da DMO nas primeiras análises, não sendo confirmado, no entanto, na análise de regressão logística [19].

Guillemi *et al.* [57] avaliaram pacientes adultos com uso crônico de antirretrovirais e observaram que 19,7% deles tinham diminuição da DMO. O baixo IMC foi associado com a baixa DMO, e finalmente não encontraram correlação entre essa alteração com a exposição cumulativa de qualquer classe de medicamento antirretroviral.

Estudo realizado na Turquia demonstrou altas prevalências de redução da massa óssea especialmente em homens jovens com uso de TARV. A alta carga viral, o uso da TARV e a duração da terapia contribuíram para o aumento da prevalência de osteopenia e osteoporose nessa população [47].

Curran *et al.* [58] estudaram alterações da distribuição de gordura pela densitometria óssea em indivíduos que faziam em uso de IP/r e RAL e concluíram que não houve mudanças significativas na gordura corporal entre os grupos, mas a manutenção do regime IP/r aumentou significativamente os tecidos adiposos, visceral e total. Os autores observaram ainda que os pacientes que fizeram a troca de IP/r para RAL apresentaram melhora significativa da DMO no colo do fêmur.

Ao longo do tempo e com conhecimento dos fatores de risco para osteoporose foram desenvolvidos vários instrumentos para detectar a diminuição da DMO. Segundo a Sociedade Brasileira de Densitometria Óssea, o exame de densitometria óssea deve ser realizado por todas as mulheres com idade maior ou igual a 65 anos e homens com 70 anos ou mais, além de mulheres acima de 40

anos na transição menopausal e homens acima de 50 anos com base no perfil de fatores de risco. O exame ainda deve ser recomendado e repetido a cada um ou dois anos, para aqueles que tiveram fratura ou uso de medicamento associado à baixa massa óssea ou perda óssea<sup>58</sup>.

Triant *et al.* [18] observaram que fraturas da coluna vertebral, quadril e punhos estão associadas à osteoporose, cuja prevalência era maior em homens e mulheres infectados pelo HIV, quando comparados com pessoas não infectadas.

Gedmintas *et al.* [60] estudaram os fatores e o aumento de risco de fraturas entre as PVHA, particularmente aquelas que utilizavam TDF e não encontraram essa associação, existindo somente entre os fatores de risco específicos do HIV, tais como, coinfeção com hepatite C, *nadir* de CD4+ e doenças definidoras de Aids.

Em estudo retrospectivo, Yin *et al.* [61] observaram altas taxas de risco de fraturas nos dois primeiros anos após início de TARV, independentemente, do esquema utilizado.

A associação da TARV com a perda de massa óssea é, entretanto, controversa.

A perda óssea está associada com aumento dos marcadores ósseos de reabsorção. Assim, a avaliação do telopeptídeo carboxiterminal de ligação cruzada do colágeno tipo I (CTX-I) parece mostrar maior correlação com a dinâmica do osso [62, 63].

Atualmente, utiliza-se a densitometria óssea por absorciometria de raio-X de dupla energia (DEXA), embora ela apresente algumas limitações, tais como, cálculo da DMO baseado numa área bidimensional projetada e erros de diferentes aparelhos e *softwares*, além de erros humanos na interpretação do exame que, também, devem ser considerados [64].

A organização Mundial da Saúde (OMS) [65] juntamente com o Centro Colaborador para Doenças Ósseas Metabólicas da Universidade de Sheffield desenvolveram uma Ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura (*Fracture Risk Assessment Tool*), a FRAX [66]. Trata-se de um índice epidemiológico desenvolvido para conjugar os vários fatores de risco de fratura osteoporótica, que permite calcular o risco absoluto de fratura em 10 anos e deste modo identificar pacientes de alto risco. A vantagem da FRAX é que permite ao médico avaliar a probabilidade de fratura e, desta forma, ajudar na decisão quanto à conduta. Pode também ser usada

como triagem para identificação de pacientes que realmente necessitam do exame de densitometria óssea [67].

O algoritmo FRAX tem algumas limitações, tais como, não se distingue dosagem e tratamento com glicocorticoides, não se quantifica o número de unidades de álcool ingerido e o mesmo acontece com o número de cigarros fumados diariamente. E, finalmente, só deve ser utilizado apenas nos pacientes que nunca foram tratados para osteoporose [67-69].

O presente estudo tem como finalidade avaliar a prevalência das alterações ósseas nas PVHA, que fazem tratamento no Serviço de Ambulatórios Especializados de Infectologia “Domingos Alves Meira” (SAEI-DAM), na cidade de Botucatu/SP, onde atualmente são acompanhados 800 indivíduos.

### **1.3 Justificativa do Estudo**

As alterações ósseas estão presentes em PVHA, que além de fatores de risco tradicionais, podem ser devido ao uso prolongado da TARV, somado à ausência de orientações nutricionais que favoreçam a saúde óssea. Assim, a determinação da prevalência, identificação de fatores de risco e uso de ferramentas que auxiliem no diagnóstico precoce de alterações ósseas, tais como, perda óssea e fraturas a ela associadas, até o momento não foram estudadas nessa população do interior do estado de São Paulo. Deste modo, espera-se melhorar o tratamento e a qualidade de vida desses pacientes acometida pelo HIV.

## **2 Objetivos**

### **2.1 Objetivo Geral**

O objetivo do presente estudo foi estimar a prevalência e os fatores de risco das alterações ósseas em PVHA.

## **2.2 Objetivos Específicos:**

Os objetivos específicos para este estudo foram:

- a. Identificar os fatores de risco associados às doenças ósseas;
- b. Avaliar os níveis de vitamina D;
- c. Correlacionar os resultados do instrumento FRAX com a densitometria óssea.

## **3 Casuística e Métodos**

### **3.1 Desenho e local do estudo**

Foi realizado estudo observacional e de corte transversal no SAEI-DAM, que é uma unidade da Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar (FAMESP), que atua em parceria com a Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (FMB-UNESP) e com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (HCFMB-UNESP), todos localizados na cidade de Botucatu e pertencentes ao Departamento Regional de Saúde VI-Bauru. É um Serviço de assistência especializada e de referência regional para atendimento de PVHA e que está cadastrado na rede nacional pública de cuidados para esses indivíduos. O Serviço está em funcionamento desde setembro de 2004 e, além de PVHA, atende, também, portadores de hepatites crônicas causadas pelos vírus B e C. Possui equipe multidisciplinar em saúde, proporcionando cuidado integral a seus pacientes.

O SAEI-DAM é também palco de ensino e pesquisa, recebendo alunos de graduação em Medicina e Enfermagem, alunos de cursos de Pós-Graduação da FMB-UNESP e estagiários de outras instituições de ensino.

### **3.2 Critérios de Inclusão**

Os critérios de inclusão para o presente estudo foram: ter diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV, com seguimentos ambulatoriais e laboratoriais regulares no SAEI-DAM, ter 20 anos ou mais de idade, estar ou não em uso de TARV, com carga viral plasmática do HIV abaixo do limite de detecção e com retirada correta de seus medicamentos na Farmácia do Serviço, nos últimos 12

meses, além de concordar em participar do estudo com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo I).

### **3.3 Critérios de Exclusão**

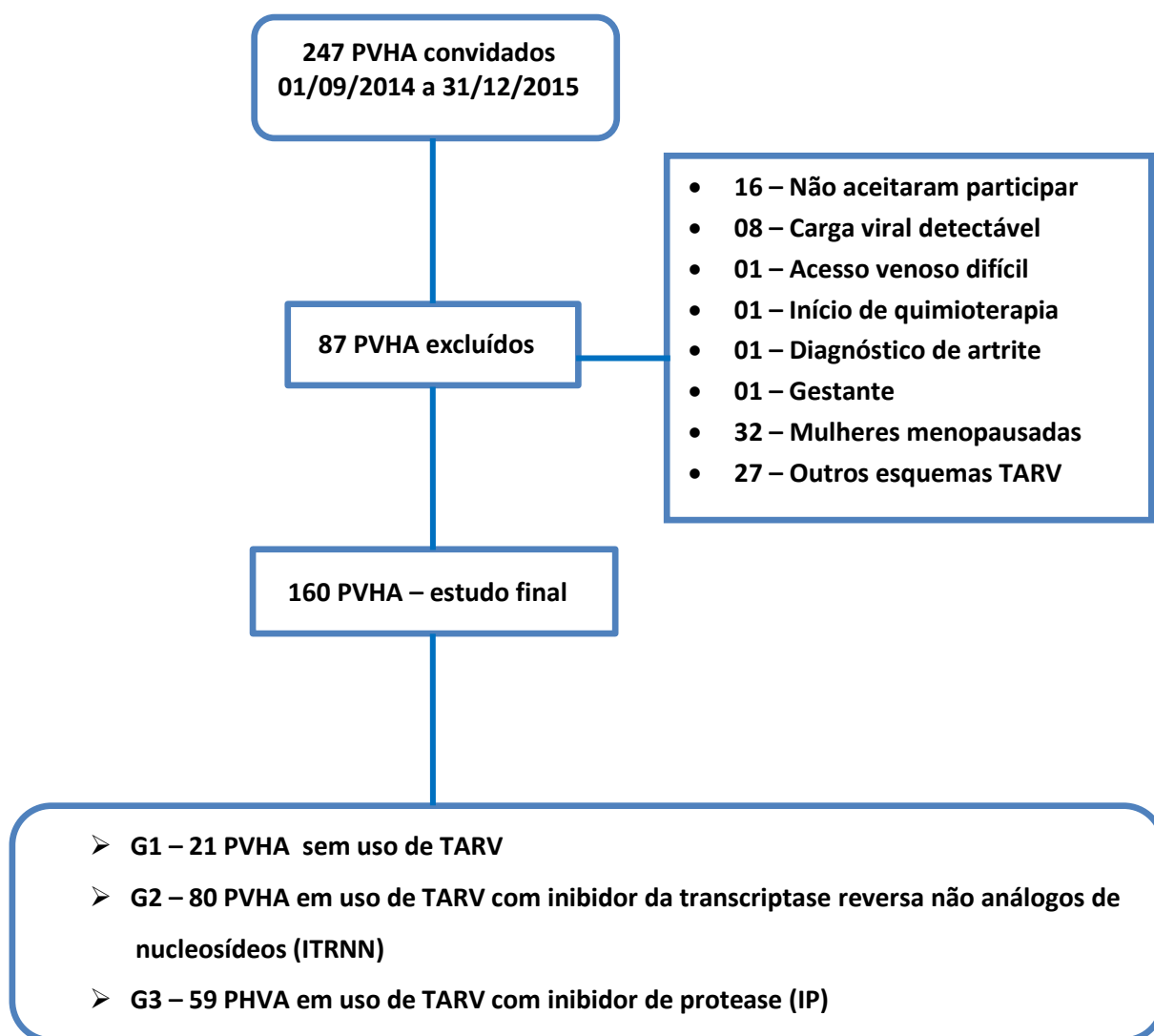
Foram considerados critérios de exclusão para o estudo: indivíduos menores de 20 anos de idade, uso irregular da TARV, gestantes, portadores de hipogonadismo, neoplasias e doenças inflamatórias, mulheres menopausadas e a não concordância com a participação no estudo e assinatura do TCLE.

### **3.4 Cálculo do Tamanho Amostral**

O cálculo do tamanho amostral foi realizado considerando que a porcentagem de redução da DMO em pacientes infectados pelo HIV e em TARV é de 54%, de acordo com estudo de Pinto Neto *et al.* [18], realizado na população brasileira, com intervalo de confiabilidade de 95% e margem de erro de 8%. Dessa forma, o tamanho da amostra mínimo foi de 147 pacientes em uso de TARV. Esse cálculo foi realizado com ajuda do Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da FMB–UNESP.

### **3.5 População do estudo**

Foram estudadas 160 PVHA, com idades acima de 20 anos, de ambos os sexos, que atenderam aos critérios de inclusão para o estudo. Para tanto, foram convidados 247 indivíduos com infecção confirmada pelo HIV, selecionados pela lista de coleta de exames e Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) no período de 01 de setembro de 2014 a 31 de dezembro de 2015, conforme o fluxograma abaixo.



PVHA = Pessoas vivendo com HIV/Aids; TARV = Terapia antirretroviral; G = Grupo.

**Figura 1 – Fluxograma dos pacientes recrutados para o estudo**

### 3.6 Análise Estatística

A análise estatística descritiva foi realizada, incluindo a distribuição de frequência para os dados categorizados e cálculo de média e desvio padrão para variáveis contínuas.

A prevalência da DMO foi calculada em função de frequência relativa. A associação entre variáveis DMO e vitamina D e demais variáveis categorizadas foram obtidas utilizando o teste Qui-quadrado. As comparações entre médias para as variáveis contínuas para grupo foram feitas utilizando análise de variância seguido do teste de comparação múltipla de Tukey no caso das variáveis terem distribuição simétricas, e em caso de assimetria as comparações foram feitas utilizando ajuste de uma distribuição gama seguida do teste de comparação múltipla de Wald. Em todos os testes foi utilizados o nível de significância de 5% ou p-valor correspondente.

## 4 Referências

1. UNAIDS Brasil. Novo relatório do UNAIDS [Internet] [citado 10 Mar 2017]. Disponível em: <http://unAids.org.br/2016/11/novo-relatorio-do-unAids>
2. UNAIDS Brasil. Novo relatório do UNAIDS [Internet] [citado 10 Mar 2017]. Disponível em: <http://www.unAids.org/en/regionscountries/countries/brazil>
3. UNAIDS Brasil. Novo relatório do UNAIDS [Internet] [citado 20 Mar 2017]. Disponível em: <http://unAids.org.br/estatisticas/>
4. Ministério da Saúde (BR). Boletim epidemiológico HIV-Aids [Internet]. Brasília; 2015 [citado 11 Mar 2017]. Disponível em: <http://www.Aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-2015>
5. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico HIV-Aids [Internet]. Brasília; 2016 [citado 11 Mar 2017]. Disponível em: [http://www.Aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59291/boletim\\_2016\\_1\\_pdf\\_16375.pdf](http://www.Aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59291/boletim_2016_1_pdf_16375.pdf)
6. Schille DS. Identification, management, and prevention of adverse effects associated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(1):2507-22.
7. World Health Organization [Internet]. Antiretroviral therapy [citado 20 Mar 2017]. Disponível em: <http://unAids.org.br/2015/10/novas-diretrizes-da-oms-sobre-o-uso-de-antirretrovirais-sao-passo-importante-para-acelerar-a-resposta-ao-hiv-diz-unAids/>.
8. Palella FJJr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Sateen GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos – nota informativa 007/2017 [Internet] [citado 20 Mar 2017]. Disponível em: [http://www.Aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal\\_31\\_7\\_2015\\_pdf\\_31327.pdf](http://www.Aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolofinal_31_7_2015_pdf_31327.pdf).
10. Kumari G, Sigh RK. Highly active antiretroviral therapy of HIV/AIDS patients current status and future prospects and the Indian scenario. *HIV AIDS Rev.* 2012;11:5-14.

11. Brito MA. Fármacos recentes usados para o tratamento da infecção pelo HIV-1: enfuvirtida, maraviroc, raltegravir e etravirina. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2011;32(2):159-68.
12. Sharma A, Flom PL, Weedon J, Klein RS. Prospective study of bone mineral density changes in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS.* 2010;24:2337-45.
13. Todayyon M, Cameron S. Key data from the 10th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 6-8 November 2008, London, UK. *Antivir Ther (Lond).* 2008;Suppl 13:1115-27.
14. Deeks SG. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011;62:141-55. doi: 10.1146/annurev-med-042909-093756.
15. Ali KM, Magee JM, Dave JÁ, Tungsiripat M, Jones TK, Levitt NS, et al. HIV and metabolic, body, and bone disorders: what we know from low- and middle-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67 Suppl 1:S27-39.
16. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV- infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011;53(11):1120-6.
17. Schafer JJ, Manlangit K, Squires K. Bone health and human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy.* 2013;33(6):665-82.
18. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *Aids.* 2006;20(17):2165-74.
19. Pinto Neto LF, Ragi-Eis S, Vieira NFR, Soprani M, Neves MB, Ribeiro-Rodrigues R, et al. Low bone mass prevalence, therapy type, and clinical risk factors in an HIV-infected brazilian population. *J Clin Densitom.* 2011;14(4):434-9.
20. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3499-504.
21. Souza MPG. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. *Rev Bras Ortop.* 2010; 45(3):220-9.
22. Lake JE, Adams JS. Vitamin D in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011;8(3):133-41.

23. Peters BSE, Martini LA. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes - vitamina D. 2a ed. São Paulo: ILSI - International Life Sciences Institute do Brasil; 2014.
24. Eckard AR, McComsey GA. Vitamin D deficiency and altered bone mineral metabolism in HIV-infected individuals. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;11:263-70.
25. Canuto JMP, Canuto VMP, Lima MHA, Omena ALCS, Morais TML, Paiva AM, et al. Risk factors associated with hypovitaminosis D in HIV/Aids-infected adults. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(1):34-41.
26. Conrado T, Miranda-Filho DB, Ximenes RAA, Albuquerque MF, Lacerda HR, Ramos RCF, et al. Vitamin D Deficiency in HIV-Infected women on antiretroviral therapy living in the tropics. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 2011;10(4):239-45.
27. Hidron AI, Hill B, Guest J, Rimland D. Risk factors for vitamin D deficiency among veterans with and without HIV infection. *Plos One.* 2015;10(4):e0124168. doi:10.1371/journal.pone.0124168.
28. Adeyemi OM, Agniel D, French AL, Tien P, Weber K, Glesby MJ, et al. Vitamin D deficiency in HIV-infected and un-infected women in the US. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(3):197-204.
29. Sales SH, Matta SM, Silva DC, Assone T, Fonseca LAM, Duarte AJS, et al. High frequency of deficient consumption and low blood levels of 25-hydroxyvitamin D in hiv-1-infected adults from São Paulo city, Brazil. *Sci Rep.* 2015;5:12990. doi: 10.1038/srep12990.
30. Childs K, Welz T, Samarawickrama A, Post FA. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. *AIDS.* 2012;26:253-62.
31. Klassen KM, Kimlin MG, Fairley CK, Emery S, Anderson PH, Ebeling PR. Associations between vitamin D metabolites, antiretroviral therapy and bone mineral density in people with HIV. *Osteoporos Int.* 2016;27:1737-45.
32. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *Aids.* 2010;24:1127-34.
33. Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, et al. Low vitamin D among HIV-Infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D

- levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in US general population. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):396-405.
34. Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2222-30.
  35. Wohl DA, Orkin C, Doroana M, Pilotto JH, Sungkanuparph, Yeni P, et al. Change in vitamin D levels and risk of severe vitamin D deficiency over 48 weeks among HIV-1-infected, treatment-naïve adults receiving rilpivirine or efavirenz in a phase III trial (ECHO). *Antivir Ther (Lond)*. 2014;19:191-200.
  36. Brown TT, McComsey GA. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. *Antivir Ther (Lond)*. 2010;15:425-9.
  37. Hileman CO, Eckard AR, McComsey GA. Bone loss in HIV-a contemporary review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(6):446-51.
  38. Das S, Bopitya S, Taha H, David L. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, bone mineral density, fracture and antiretroviral therapy in HIV patients. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2014;9(1):6-13.
  39. Koga I, Seo K, Yoshino Y, Kitazawa T, Ota Y. Increase of 25-hydroxyvitamin D levels after initiation of combination antiretroviral therapy. *J Infect Chemother*. 2015;21:737-41.
  40. Dave JA, Cohen K, Micklesfield LK, Maartens G, Levitt NS. Antiretroviral therapy, especially efavirenz, is associated with low bone mineral density in HIV-infected south africans. *Plos One*. 2015;10(12):e0144286. doi:10.371/journal.pone.0144286.
  41. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids clinical trial group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis*. 2011;203:1791-801.
  42. Stellbrink H-J, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Wijngaerden EV, 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*. 2010;51(8):963-72.

43. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):572-80.
44. Taiwo BO, Chan ES, Fichtenbaum CJ, Riabauto H, Tsibris A, Klingman KL, et al. Less bone loss with maraviroc- versus tenofovir-containing antiretroviral therapy in the Aids clinical trials group A5303 study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(7):1179-88.
45. Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaudo HJ, Rothenberg J, Kelesidis T, et al. Changes in bone mineral density after initiation of antiretroviral treatment with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir or raltegravir. *J Infect Dis*. 2015;212:1241-9.
46. Arora S, Agrawal M, Sun L, Duffoo F, Zaidi M, Iqbal J. HIV and bone loss. *Curr Osteoporos Res*. 2010;8:219-26.
47. Aydın OA, Karaosmanoglu HK, Karahasanoglu R, Tahmaz M, Nazlıcan O. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/Aids patients. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(6):707-11.
48. Brown TT, McComnsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(5):554-61.
49. Grund B, Peng G, Gilbert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay HC, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS*. 2009;23:1519-29.
50. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum AL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14(4):F63-7.
51. Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, Watanabe K, Aoki T, Honda H, et al. Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density bone loss. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(6):553-9.
52. Hansen AB, Obel N, Nielsen H, Pedersen C, Gerstoft J. Bone mineral density changes in protease inhibitor-sparing vs. nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy: data from a randomized trial. *HIV Med*. 2011;12:157-65.
53. Harris VW, Brown TT. Bone loss in the HIV-infected patient: evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J Infect Dis*. 2012;205(3):S391-8.

54. Bedino R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*. 2012;26:825-31.
55. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JMAH, Miller M, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients. *JAMA*. 2004;292:191-201.
56. Vonderer MGA, Lips P, Agtmael MA, Hassink EAM, Brinkman K, Geerlings SE, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS*. 2009;23:1367-76.
57. Guillemi S, Harris M, Bondy PG, Ng F, Zahang W, Lima VD, et al. Prevalence of bone mineral density abnormalities and related risk factors in an ambulatory clinic population. *J Clin Densitom*. 2010;13(4):456-61.
58. Curran A, Martinez E, Saumoy M, del Rio L, Crespo M, Larrousse M, et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS*. 2012;26:475-81.
59. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LMCM, Albergaria BH, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(1):107-12.
60. Gedmintas L, Wright EA, Donf Y, Lehmann E, Katz JN, Solomon DH, et al. Factors associated with fractures in HIV-infected persons which factors matter?. *Osteoporos Int*. 2017;28:239-44.
61. Yin MT, Kendall MA, Wu X, Tassiopoulos K, Hochberg M, Huang JS, et al. Fractures after antiretroviral initiation. *AIDS*. 2012;26:2175-84.
62. Saraiva GP, Lazaretti-Castro M. Marcadores bioquímicos da remodelação óssea na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(1):72-78.
63. Biver E, Calmy A, Rizzoli R. Bone health in HIV and hepatitis B or C infections. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2017;9(1):22-34.
64. Paccini MK, Glaner MF. Densidade mineral óssea e absorção de raio-x de dupla energia. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2008;10(1):92-9.
65. WHO Fracture Risk Assessment Tool [Internet]. 2011 [citado 22 Abr 2016]. Disponível em: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.asp>
66. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, III Melton LJ, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008;42:467-75.

67. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian woman and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int.* 2009;20(3):399-408.
68. Lewiecki EM, Watts ND. New Guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. *Southern Med J.* 2009;102(2):175-9.
69. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: a US perspective. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8:192-7.

## **Considerações Finais**

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alterações ósseas estão presentes em PVHA. A etiologia para essas alterações são multifatoriais, inicialmente, com a ação do próprio HIV, mas também pelo uso dos antirretrovirais, além da presença dos fatores de risco tradicionais para osteoporose contribuírem para a baixa densidade mineral óssea nesses indivíduos.

Os resultados mostraram que alguns aspectos foram semelhantes aos encontrados em outros estudos, indicando que os níveis de vitamina D foram menores nos indivíduos em uso de efavirenz, além de que quanto maior o tempo de TARV, menores foram os níveis de vitamina D, não havendo diferenças na ocorrência de osteopenia e osteoporose, em comparação com aqueles que recebiam inibidores de protease. A prevalência de alterações ósseas variou de 26,8% a 28,4%, semelhantes a algumas pesquisas e diferentes aos dados encontrados por outros autores. Não se observou, no presente estudo, diferenças quanto à prevalência de osteopenia, osteoporose e risco de fraturas, tampouco associações individuais entre o uso ou não de diferentes esquemas de TARV e as alterações ósseas.

O presente estudo mostrou que o uso da TARV deve interferir no mecanismo da vitamina D, contribuindo para a baixa DMO, que pode levar a osteopenia e/ou osteoporose, mais relacionada ao uso de tenofovir e efavirenz, como demonstrado em outros estudos.

Resultados mais fidedignos podem ser obtidos com maior casuística de portadores de infecção pelo HIV/Aids sob terapia antirretroviral prolongada.