



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE MEDICINA

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS: UM ESTUDO LONGITUDINAL**

FERNANDA PROTÁZIO SILVA

BELÉM – PA

2024

FERNANDA PROTÁZIO SILVA

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS: UM ESTUDO LONGITUDINAL**

**Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade
de Medicina da UFPA como requisito básico
para a conclusão do Curso de Medicina.**

**Orientadora: Prof^ª Dra. Rosana Maria Feio
Libonati.**

BELÉM-PA

2024

FERNANDA PROTÁZIO SILVA

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS: UM ESTUDO LONGITUDINAL**

**Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade
de Medicina da UFPA como requisito básico
para a conclusão do Curso de Medicina.**

**Orientadora: Prof^ª Dra. Rosana Maria Feio
Libonati.**

Conceito: _____

Data: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dra. Rosana Maria Feio Libonati

Orientadora

Prof. Dra. Flávia Marques Santos

Centro Universitário do Pará (Cesupa)

Prof. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa

Universidade Federal do Pará (UFPA)

“A única luta que se perde é a que se abandona”

Don L

AGRADECIMENTOS

Há uma palavra de origem africana que congrega o sentimento de comunidade, apoio e identificação denominada “ubuntu”, que pode ser traduzida como: eu sou porque nós somos. O cantor Emicida também canta em uma de suas melhores canções a máxima: “tudo que nós tem é nós”. Nessa reta final de curso, que se concretiza com a execução do presente trabalho, gostaria de enfatizar que nenhuma vitória se conquista sozinho e que inúmeras pessoas colaboraram para que eu pudesse finalizar esse percurso.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus, que me sustenta todos os dias; obrigada por me carregar nos braços nos momentos que eu mais me senti sozinha, deixando suas pegadas na areia da praia no lugar das minhas. Também queria agradecer a mim mesma por não ter desistido: “de tanto não parar a gente chegou lá”.

Em seguida, gratidão a minha família, composta por minha mãe Maria de Belém, meu pai José de Anchieta e minha irmã Juliana (ou apenas Ju): por todo incentivo, amor e condições materiais dadas. Vocês são minha motivação na vida e o porto seguro ao qual eu sempre quero voltar. Registro minha gratidão imensa a minha orientadora, dra. Rosana Libonati, que me guiou com carinho, paciência e confiança nessa jornada árdua que foi a elaboração desse trabalho de conclusão; obrigada por acreditar que eu era capaz e por todos os aprendizados.

É válido mencionar ainda o apoio contínuo do meu namorado, Anderson, que sempre acreditou no meu potencial, até mais do que eu mesma, e tinha as palavras mais doces para me acalantar; obrigada por todas as ligações e estímulo. Também não posso deixar de citar meus amigos mais próximos, que ouviram meus lamentos e foram sorriso e ombro de consolo nos momentos de maior tensão e desesperança. Agradeço de mesmo modo ao corpo docente e à coordenação do curso de medicina da UFPA, por terem me fornecido os subsídios intelectuais para completar essa graduação com excelência e competitividade.

Obrigada a cada paciente que já passou por mim e auxiliou na minha formação humana e profissional; sei que me despeço muito mais sensível e atenta do que quando entrei. Me aproximo do fim desse ciclo com o coração aquecido de lembranças, laços e aprendizados que me acompanharão pelo resto da vida.

RESUMO

Pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) apresentam com mais frequência alterações de densidade mineral óssea. O objetivo foi analisar a evolução da densidade mineral óssea de PVHA. Para isso, foram coletados dados de prontuário e resultados de densitometrias ósseas (DMO) de um momento inicial e outro final; foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, em uso de terapia antirretroviral (TARV) atendidos no período de 2017 a 2024, no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical (NMT), em uma cidade do norte do Brasil. Foram analisados dados de 53 PVHA e constatada idade média de 59,4 anos, prevalência do sexo masculino (52,8%), mediana de contagem de linfócitos T CD4 de 754 células/cm², predominância de carga viral indetectável (92,5%), alta prevalência do uso de tenofovir (66%) e tempo médio de HIV e de TARV de 18,83 e 18,37 anos, respectivamente. As principais comorbidades foram dislipidemia (79,2%) e lipodistrofia (58,5%). Na amostra observou-se prevalência de baixa densidade mineral óssea (osteopenia e osteoporose), com 67,9% na DMO inicial e 62,2% na DMO final, e de hipovitaminose D (60,4%). Fatores de risco associados com a baixa densidade mineral óssea em PVHA foram idade elevada ($p= 0,002$) e sexo feminino ($p= 0,019$). Comparando-se as DMO inicial e final de cada paciente, 75,5% apresentaram melhora ou estabilidade na densidade mineral óssea. Observou-se melhora nos valores de T-score da coluna lombar ($p= 0,007$), com aumento percentual de 15,6%. O acompanhamento clínico dessa população é fundamental para rastrear e tratar precocemente a ocorrência de comorbidades, inclusive as alterações osteometabólicas.

Palavras-chave: HIV; Osteoporose; Densidade Óssea; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade.

ABSTRACT

People living with HIV/AIDS (PLWH) more frequently present changes in bone mineral density. The aim was to analyze the evolution of bone mineral density in PLWH. Thus, medical record data and bone densitometry (DXA) results were collected from an initial and final moment; patients over 18 years old, using antiretroviral therapy (ART) treated between 2017 and 2024, at the outpatient clinic of the Núcleo de Medicina Tropical (NMT), in a city in northern Brazil, were included. Data from 53 PLWHA were analyzed. Mean age was 59.4 years, male prevalence (52.8%), median CD4 T lymphocyte count was 754 cells/cm², predominance of undetectable viral load (92.5 %), high prevalence of tenofovir use (66%) and HIV infection and ART average time were 18.83 and 18.37 years, respectively. Main comorbidities were dyslipidemia (79,2%) and lipodystrophy (58,5%). In the sample, there was a prevalence of low bone mineral density (osteopenia and osteoporosis), with 67,9% in the initial and 62.2% in the final evaluation, and hypovitaminosis D (60.4%). Risk factors associated with low bone mineral density in PLWH were older age (p= 0.002) and female gender (p= 0.019). Comparing the initial and final DXA of each patient, 75.5% showed improvement or stability in bone mineral density. Lumbar spine T-score values improved (p= 0.007), with a percentage increase of 15.6%. Clinical monitoring of PLWH is essential to track and early treat the occurrence of comorbidities, including osteometabolic abnormalities.

Keywords: HIV; Osteoporosis; Bone Density; Highly Active Antiretroviral Therapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência dos hábitos de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	22
Tabela 2 – Prevalência de comorbidades de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	22
Tabela 3 – Prevalência de formas clínicas de lipodistrofia em PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	23
Tabela 4 – Diagnóstico de densitometrias ósseas inicial e final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	24
Tabela 5 – Frequência de desfecho evolutivo e relação com diagnóstico na DMO inicial de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	25
Tabela 6 – Comparação de valores de BMD e T-score do segmento colo do fêmur em DMO inicial e final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	26
Tabela 7 – Comparação de valores de BMD e T-score do segmento coluna lombar em DMO inicial e final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024.....	26
Tabela 8 – Relação entre o uso de vitamina D e o desfecho da evolução da massa óssea em PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	27
Tabela 9 – Relação entre o uso de bifosfonatos e o desfecho da evolução da massa óssea em PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	27
Tabela 10 – Relação entre o uso de cálcio e o desfecho da evolução da massa óssea em PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	28
Tabela 11 – Fatores de risco qualitativos associados à densidade mineral óssea em DMO final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	29
Tabela 12 – Fatores de risco quantitativos associados à densidade mineral óssea em DMO final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	31
Tabela 13 – Fatores de risco qualitativos associados ao desfecho evolutivo entre DMO inicial e final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	32
Tabela 14 – Fatores de risco quantitativos associados ao desfecho evolutivo entre DMO inicial e final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC - Lamivudina

AIDS - Síndrome da imunodeficiência adquirida

ATV/r – Atazanavir potencializado com ritonavir

BMD - Densidade mineral óssea (*Bone mineral density*)

CCR5 - Receptor CC-quimiocina tipo 5

CF - Colo do fêmur

CL - Coluna lombar

CXCR4 - Receptor CXC-quimiocina tipo 4

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

DMO - Densitometria óssea

DP – Desvio padrão

DRV/r – Darunavir potencializado com ritonavir

DTG - Dolutegravir

EFV - Efavirenz

FRAX - Fracture risk assessment tool

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HUJBB – Hospital Universitário João de Barros Barreto

IMC – Índice de massa corpórea

ITRN – Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos

ITRNN - Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleotídeos

INI – Inibidores da integrase

IP – Inibidores de protease

IP/r - Inibidores de protease potencializados com ritonavir

LTCD4 - Linfócito T CD4

LTCD8 - Linfócito T CD8

NK - Natural killer

NMT - Núcleo de medicina tropical

OMS – Organização mundial da saúde

PVHA - Pessoa vivendo com HIV/AIDS

RTV - Ritonavir

SAE – Serviço de atendimento especializado

TARV – Terapia antirretroviral

TBS - Escore ósseo trabecular

TCUD – Termo de consentimento de utilização de dados

TDF - Fumarato de tenofovir desorpoxila

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1. O HIV (VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA)	13
2.2. ALTERAÇÕES ÓSSEAS E O HIV	15
3. OBJETIVOS	18
3.1. GERAL	18
3.2. ESPECÍFICOS	18
4. MATERIAL E MÉTODOS	19
4.1. LOCAL	19
4.2. TIPO DE ESTUDO	19
4.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA	19
4.4. COLETA E ANÁLISE DE DADOS	19
4.5. ASPECTOS ÉTICOS	21
5. RESULTADOS	22
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÃO	39
8. REFERÊNCIAS	40
9. APÊNDICES	44
10. ANEXOS	50

1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) configura um desafio global. Segundo dados da UNAIDS (2023) relativas ao ano de 2022, havia cerca de 39 milhões de pessoas vivendo com o HIV no mundo, com aproximadamente 1,3 milhões de casos novos. No Brasil, o número de casos de HIV registrados em 2023 atingiu o valor de 20.237. A nível nacional, a cidade de Belém ganha destaque, ao compor o segundo lugar do ranking de capitais com maiores índices de HIV, incluindo taxa de detecção de 48,5 e taxa de mortalidade de 17,1, segundo dados do boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (Unaid, 2023; Brasil, 2023).

Graças ao advento da terapia antirretroviral (TARV), o HIV foi transformado de um desfecho fatal em uma doença crônica, possibilitando o aumento da expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), que se assemelha a de pessoas não infectadas (Biver, 2022). Diante desse contexto, associado ao envelhecimento populacional, observa-se aumento da prevalência de comorbidades e efeitos adversos decorrentes da infecção crônica e da terapia utilizada.

Entre as comorbidades que atingem essa população, as alterações de massa óssea são frequentemente reportadas, observando-se que as PVHA apresentam menor densidade mineral óssea e registram ocorrência de osteoporose e fraturas osteoporóticas até três vezes mais quando comparadas a indivíduos não infectados. Tais alterações são atribuídas, provavelmente, à ação direta do HIV, a proteínas virais e às drogas componentes da TARV (Olali *et al.*, 2022).

Em metanálise desenvolvida por Chang e colaboradores (2021), PVHA demonstraram menor densidade mineral óssea (BMD) em coluna lombar e quadril, assim como maior prevalência e incidência de fraturas comparado ao grupo controle não infectado, incluindo fraturas de fragilidade, fraturas vertebrais e de punho.

As alterações de mineralização óssea impactam sobremaneira a qualidade de vida de PVHA, corroborando para o aumento de morbimortalidade e fragilidade. A identificação precoce dessas alterações e definição de tratamento adequado podem prevenir a maior incidência de desfechos clínicos desfavoráveis, como fraturas ósseas, poupando danos ao paciente e despesas maiores para o sistema de saúde.

É válido pontuar ainda uma escassez de pesquisas com desenho longitudinal, que acompanhem a evolução da densidade mineral óssea da população PVHA ao longo do tempo. Nesse contexto, a realização de estudos relacionados à temática se faz necessária, a fim de

identificar fatores de risco relacionados e compreender estratégias mais personalizadas para atender às demandas da população-alvo, auxiliando também na implementação de políticas públicas em saúde mais eficientes. Ademais, o presente estudo pode contribuir com a comunidade científica incrementando a produção de dados, haja vista que existem poucos trabalhos a respeito da temática com ênfase na região norte do Brasil.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O HIV (VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA)

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) se classifica em HIV- tipo 1 (HIV-1) e HIV- tipo 2 (HIV-2) e é pertencente ao gênero *Lentivirus* e à família *Retroviridae*, sendo tipicamente caracterizado por apresentar doença de curso crônico, com longo período de latência e persistente replicação viral. O genoma do HIV é composto por duas cópias idênticas de fita simples de moléculas de RNA e apresenta genes estruturais, denominados *gag*, *pol* e *env*, responsáveis por codificar as seguintes proteínas estruturais e enzimas: *gag* codifica proteínas presentes no core e na matriz viral (p24, p7, p6 e p17); *env* codifica proteínas de superfície (gp 120 e gp41); *pol* codifica enzimas essenciais como protease, transcriptase reversa e integrase (Fanales-Belasio *et al*, 2010; Van Heuvel *et al*, 2022).

O principal alvo do HIV são os linfócitos T CD4 (LTCD4) ativados, no entanto o vírus também pode infectar outras células, incluindo LTCD4 inativos, células dendríticas, monócitos e macrófagos. A entrada viral nas células se dá através de interações entre o CD4 e quimiocinas correceptoras do hospedeiro, como a CCR5 ou a CXCR4 (Maartens; Celum; Lewin, 2014).

O ciclo de replicação viral pode ser resumido nas seguintes etapas: adesão à membrana do receptor e fusão, entrada no núcleo, perda da cápside viral (uncoating), transcrição reversa, integração, síntese de proteínas virais, saída do núcleo, montagem e brotamento, no qual as membranas lipídicas virais podem incorporar várias proteínas da célula hospedeira (Fanales-Belasio *et al*, 2010).

A transmissão do HIV ocorre mais frequentemente durante o contato sexual, por meio da exposição de virions infecciosos penetrando superfícies mucosas. Rotas alternativas incluem a inoculação percutânea entre usuários de drogas injetáveis e infecção intrauterina durante a gestação (Van Heuvel *et al*, 2022).

A transmissão inicial através de membranas mucosas é usualmente seguida de rápida replicação do HIV, e uma potente indução de citocinas inflamatórias e quimiocinas, podendo se apresentar clinicamente de forma aguda, com sintomas semelhantes a um resfriado ou à mononucleose. Posteriormente, a carga viral se reduz ao chamado setpoint, à medida que se estabelece as respostas imune inata e adaptativa, sobretudo por meio da atuação de células natural killers (NK) e linfócitos TCD8 (LTCD8) (Maartens; Celum; Lewin, 2014).

Na fase de infecção latente, após atingir o setpoint, observa-se um período assintomático, o qual reflete destruição progressiva de LTCD4 em pessoas sem tratamento, com posterior aumento da carga viral; nesse momento, se desenvolve doença sintomática, que contempla uma miscelânea de casos definidos como doença avançada pelo HIV, ou a denominada síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) (Lucas; Nelson, 2014).

O ciclo de replicação viral pode ser resumido nas seguintes etapas: adesão à membrana do receptor e fusão, entrada no núcleo, perda da cápside viral (uncoating), transcrição reversa, integração, síntese de proteínas virais, saída do núcleo, montagem e brotamento, no qual as membranas lipídicas virais podem incorporar várias proteínas da célula hospedeira (Fanales-Belasio *et al*, 2010).

Uma alternativa custo-efetiva para mitigar a epidemia do HIV seria o desenvolvimento de uma vacina. No entanto, a biologia única do HIV implicou grandes obstáculos, devido a alta taxa de mutações e recombinações que o vírus desenvolve, gerando novas variantes capazes de realizar escape imune. Além disso a capacidade de latência favorece o estabelecimento de reservas virais, mesmo com o uso de TARV, aumentando o desafio de desenvolver uma vacina eficaz (Van Heuvel *et al*, 2022).

De acordo com dados da UNAIDS, cerca de 39 milhões de pessoas viviam com HIV no mundo no ano de 2022; dessas, em torno de 1,3 milhões adquiriram nova infecção pelo HIV nesse ano, e 29,8 (76%) milhões tiveram acesso à terapia antirretroviral (TARV) (UNAIDS, 2023). Em 1987, o primeiro antirretroviral foi criado: a zidovudina (AZT) e, desde então, mais de 40 fármacos surgiram, categorizados em 7 diferentes classes (Food and Drug Administration, 2022).

O uso de TARV melhora significativamente o prognóstico de indivíduos infectados pelo HIV uma vez que a carga viral é suprimida a um nível muito baixo, prevenindo o declínio progressivo de LTCD4, além de diminuir a transmissão sexual do HIV e, por conseguinte, novas infecções (Van Heuvel *et al*, 2022).

Segundo a diretriz europeia de HIV/AIDS, o esquema inicial de TARV para pacientes virgens de tratamento tem esquema preferencial a associação de 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e de 1 inibidor da integrase (INI). Outros esquemas terapêuticos de primeira linha são: 1 ITRN + 1 INI; 2 ITRN + 1 inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) ou 2 ITRN + 1 inibidor da protease pontencializado com ritonavir (IP/r) (Eacs, 2023).

No Brasil, de acordo com o Ministério da saúde, a associação de tenofovir e lamivudina é a preferencial da classe dos ITRN, enquanto o dolutegravir, o darunavir 800 mg/dia potencializado por ritonavir 100 mg e o efavirenz são, respectivamente, a escolha dentre os INI, IP/r e ITRNN (Brasil, 2024).

2.2 ALTERAÇÕES ÓSSEAS E O HIV

Durante a vida, o tecido ósseo é submetido a processos de crescimento, modelação e remodelação. O ciclo de remodelação tem como função reparar danos induzidos por estresse e mobilizar minerais a fim de suprir as necessidades fisiológicas; esse processo envolve uma série de interações entre duas principais linhagens celulares: osteoblástica mesenquimal e osteoclástica hematopoiética. Quando a homeostase entre elas é perdida, pode-se observar anormalidades, como a predominância da reabsorção sobre a formação óssea, acarretando perda óssea, osteopenia ou osteoporose (Güerri-Fernández *et al.*, 2014).

A osteoporose é definida como uma doença crônica caracterizada por baixa densidade mineral óssea (DMO) e deterioração do tecido ósseo, associado a aumento de fragilidade óssea e risco de fraturas, sobretudo de quadril, com grande impacto para a saúde pública (Denova-Gutiérrez *et al.*, 2018).

Estima-se que alterações ósseas se manifestem mais precocemente e com maior frequência em PVHA em uso de TARV em comparação com a população em geral, podendo ser até 2 vezes mais prevalente, levando a quadros de osteopenia e osteoporose, aumentando o risco de fraturas ósseas e de morbimortalidade (Lara *et al.*, 2020; Goh *et al.*, 2017).

A saúde óssea em PVHA é resultado de uma complexa interação entre envelhecimento, comorbidades e fatores de risco clássicos relacionados à fragilidade óssea. Entre os fatores de risco contribuintes para a baixa mineralização óssea pode-se elencar a idade avançada, histórico de fraturas ósseas, baixo nível de testosterona, hipovitaminose D, tabagismo, etilismo, IMC < 19, uso de corticoides, diabetes mellitus, sedentarismo, período pós menopausa, baixa contagem de CD4 e lipodistrofia (Biver, 2022; Gregson *et al.*, 2022).

A perda de massa óssea é acelerada em pacientes com alta carga viral, sugerindo um efeito direto da atividade viral e da inflamação sistêmica no metabolismo ósseo (Biver, 2022). Os níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, entre elas a interleucina 6 (IL-6), podem

estar associados como potencial mecanismo de perda de massa óssea, uma vez que marcadores de ativação imune se mantêm elevados em PVHA, mesmo submetidos a TARV quando comparados a pessoas não infectadas (Olali *et al.*, 2022).

Somado às células imunes, o correceptor do HIV CCR5 está envolvido na regulação da função de células ósseas, a partir da modulação direta da osteoclastogênese e a comunicação entre osteoclastos e osteoblastos; em um modelo animal com ausência de CCR5, os osteoclastos apresentaram disfunção celular, demonstrando resistência à osteoporose (Delpino; Quarleri, 2020).

A TARV proporcionou maior expectativa de vida, contudo segue associada a perda de massa óssea, estimada em 6% de queda aproximadamente 2 anos após o período de início de tratamento, porém permanece relativamente constante na continuação da terapia, mesmo após a repopulação de LTCD4 associada ao tratamento (Delpino; Quarleri, 2020).

O efeito da TARV parece estar relacionado com o tipo específico de tratamento. Em estudo desenvolvido por Han e colaboradores, a diminuição de massa óssea superior a 5% ao final de 5 anos estava associada de forma independente ao status de HIV positivo, ao uso de esquema com TDF e à baixa contagem de leucócitos T CD4+ (LTCD4+) antes do tratamento (Han *et al.*, 2020). Em outro trabalho desenvolvido na China, o TDF também esteve associado a maior perda de densidade óssea, principalmente quando associado ao Lopinavir (Guo *et al.*, 2021), o que reforça a necessidade de rastrear precocemente a diminuição da densidade óssea nessa população, com o auxílio de exames laboratoriais, densitometria óssea de dois segmentos do corpo e identificação dos fatores de risco.

Devido à maior suscetibilidade identificada, recomenda-se um rastreio específico na população PVHA, sendo possível utilizar para pacientes com idade ≥ 40 anos a densitometria óssea e o fracture risk assessment tool (FRAX) para predizer o risco de fratura maior (fratura clínica vertebral, antebraço, úmero e quadril) ou uma fratura de quadril isolada no período de 10 anos (Goh *et al.*, 2017; Kanis *et al.*, 2017).

Apesar da recomendação de rastreio utilizando-se o FRAX, essa ferramenta pode subestimar o risco de fraturas em PVHA, mesmo incluindo o HIV como risco secundário de fraturas ou após o ajuste para o escore ósseo trabecular (TBS), portanto deve ser utilizado como ferramenta complementar (Biver, 2022).

A densitometria óssea é o principal exame para quantificar a massa óssea, normalmente avaliada em região de coluna lombar e colo do fêmur. Quando apresenta redução da densidade mineral óssea, é classificada em osteopenia ou osteoporose, a depender do valor de T-score (Lorentzon; Cummings, 2015).

Entre algumas medidas sugeridas para controlar a perda de massa óssea, pode-se citar o rastreamento precoce, a suplementação de vitamina D (variando de 1100 a 7000 UI por dia), suplementação de cálcio preferencialmente dietética, utilização de drogas anti-osteoporóticas, como os bifosfonatos, e a alteração para um esquema de TARV que prejudique menos a saúde óssea, sobretudo para pacientes com osteoporose estabelecida, dando preferência para regimes que excluem o tenofovir (TDF) (Biver, 2022).

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar a evolução da densidade mineral óssea em PVHA, em uso de TARV.

3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil clínico dos pacientes da amostra;
- Estimar a prevalência de alteração da densidade mineral óssea (osteopenia e osteoporose) em pessoas vivendo com HIV/AIDS;
- Identificar fatores de risco associados à diminuição da densidade mineral óssea e ao desfecho melhora ou piora;
- Comparar a densidade mineral óssea em PVHA entre a primeira e a última densitometria óssea realizada;
- Verificar a efetividade dos tratamentos propostos para controle da redução da densidade mineral óssea durante o período de acompanhamento.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 LOCAL

O estudo foi desenvolvido no ambulatório de endocrinologia do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Universidade Federal do Pará (UFPA), localizado na avenida Generalíssimo Deodoro, número 92, que faz parte do bairro Umarizal, no município de Belém do Pará.

4.2 TIPO DE ESTUDO

Consiste em um estudo clínico, observacional, analítico, longitudinal com coleta de dados retrospectiva. O procedimento adotado foi a análise de prontuários de pacientes atendidos no período de 2017 a 2024.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Para compor a pesquisa, foram incluídos PVHA, de ambos os gêneros, com idade maior de 18 anos, advindos da Unidade de Referência Especializada em Doenças Infecciosas Parasitárias Especiais (UREDIFE), da CASA DIA e do Serviço de Atendimento Especializado (SAE) do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), atendidos em consultas agendadas no ambulatório do NMT, e que possuíam pelo menos 2 densitometrias ósseas no período de acompanhamento. Os critérios de exclusão adotados foram: uso crônico de corticoides e prontuários com dados incompletos. A amostra estimada para o estudo foi de 62 pacientes, para um nível de confiança de 90% e margem de erro de 5%.

4.4 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram obtidos a partir da leitura de prontuários eletrônicos, sendo registradas as informações relevantes para a pesquisa descritas em protocolo clínico elaborado pelos pesquisadores, na forma de documento em programa Microsoft Word 2019, após a assinatura do Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndices 1 e 2, respectivamente).

O protocolo de pesquisa utilizado (Apêndice 3) é composto por dados sociodemográficos, como idade e sexo, aspectos clínicos a citar tabagismo atual, etilismo atual (3 ou mais unidades de álcool/dia), prática de atividade física (realização de atividades aeróbicas e/ou resistivas por pelo menos 3 vezes na semana, com duração mínima de 50 minutos ou 5 vezes na semana com duração mínima de 30 minutos), índice de massa corpórea (IMC) e presença de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, hipotireoidismo, dislipidemia e lipodistrofia (forma atrófica, hipertrófica ou mista). Ademais, apresenta dados relacionados à infecção pelo HIV, como tempo de diagnóstico de HIV, tempo de uso e esquema de TARV utilizado, status de carga viral e contagem de LTCD4+ mais recentes. Foram considerados também dados sobre a saúde óssea como a presença de hipovitaminose D, uso de bifosfonatos e tempo de tratamento, suplementação de cálcio e vitamina D e resultados das densitometrias ósseas.

Os dados foram organizados em planilhas utilizando-se o programa Microsoft Excel 2016, de maneira a identificar a evolução temporal dos valores de densitometria óssea correspondentes à densidade mineral óssea e ao T-score de dois segmentos: coluna lombar (CL) e colo do fêmur (CF). A partir dessa evolução, foram correlacionadas a terapia proposta para reverter a desmineralização óssea e as características clínicas do paciente. Para fins de classificação diagnóstica, será utilizada a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), que afirma que valores até -1,0 desvios padrão (DP) da média são considerados normais, valores entre -1,1 e -2,4 DP. definem osteopenia e valores \leq -2,5 DP diagnosticam osteoporose.

Para analisar a evolução da densidade mineral óssea, foi feita a comparação entre os valores de T-score da primeira densitometria e da última realizada pelo paciente, sendo utilizada a análise qualitativa de “melhora” se t-score apresentava um “aumento” \geq 0,5 ou mudança de classificação; “piora” caso a diferença seja $<$ -0,4 ou mudança de classificação de normal para osteopenia ou osteoporose; e “estabilidade” se não preenchidos os dois critérios. Em algumas análises, os desfechos de melhora e estabilidade foram agrupados, comparando-se com piora isoladamente. Para fins de nomenclatura, denominou-se baixa densidade mineral óssea para a prevalência de osteopenia e osteoporose somadas. Para definir presença de hipovitaminose D, foi definido o valor de corte como $<$ 30 ng/mL.

As variáveis foram analisadas de forma descritiva. As quantitativas, por meio de média, mediana e desvio padrão, conforme a distribuição da amostra e sua medida de dispersão relacionada, sendo analisadas com teste ANOVA ou Kruskal-Wallis, de acordo com a distribuição observada. Quanto às qualitativas, haverá a apresentação das frequências absoluta

e relativa associadas por teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme o tamanho amostral. O T-score e a densidade mineral óssea (g/cm²) da coluna e do colo do fêmur, por se tratar de amostras pareadas (o paciente é o controle de si mesmo), serão comparados pelo teste T student para amostras emparelhadas. Os dados obtidos foram agrupados e analisados por meio de tabelas e análises estatísticas, utilizando-se os programas Microsoft Excel 2019, BioEstat 5.3., Epi Info 3.5.3. e Jamovi 2.3.21.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo se propôs a atender todos os requisitos bioéticos previstos nas Normas de pesquisa envolvendo seres humanos, dispostos na resolução 466/2012 da CONEP/MS. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos do Núcleo de Medicina Tropical/UFGA, com número de inscrição CAAE 78045424.0.0000.5172, e foi aprovado, com parecer adicionado em anexo (Anexo 1).

5. RESULTADOS

Foram analisados dados de 53 PVHA, dos quais 52,8% (28/53) do sexo masculino e 47,2% (25/53) do sexo feminino. A idade média foi de 59,4 (\pm 9,14) anos, sendo o valor mínimo de 36 anos e o máximo de 81 anos.

O tempo de diagnóstico de HIV foi de 18,83 (\pm 7,78) anos, com variação entre 4 e 33 anos. O tempo de uso da TARV teve média de 18,37 (\pm 7,62) anos, variando de 4 anos a 30 anos. A contagem de LTCD4+ obteve mediana de 754 células/cm², com percentil 25 de 571 e percentil 75 de 1024. Na amostra, 4 pacientes apresentaram LTCD4 < 300 células/cm². A carga viral foi detectável em 7,5% (4/53) da casuística. A média de IMC foi de 27,03 (\pm 4,43) kg/m², com valor mínimo de 16,3 e valor máximo de 36,73 kg/m².

Os hábitos dos integrantes da amostra foram registrados e apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Prevalência dos hábitos de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Hábitos (n= 53)	Tabagismo Atual	Etilismo Atual	Atividade Física
	9,4% (5)	9,4% (5)	32,1 % (17)

Fonte: Protocolo de pesquisa

Na tabela 2, são apresentadas as comorbidades identificadas na população estudada.

Tabela 2 - Prevalência de comorbidades de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Comorbidades (n= 53)	Frequência % (n)
Dislipidemia	79,2% (42)
Lipodistrofia	58,5% (31)
HAS	41,5% (22)
DM2	35,8% (19)
Hipotireoidismo	9,4% (5)
Hipertireoidismo	1,9% (1)

Fonte: Protocolo de pesquisa

Nota: HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

Observou-se predominância de inatividade física, além de dislipidemia e lipodistrofia. A lipodistrofia, cuja prevalência foi de 58,5% (31/53) foi caracterizada de acordo com sua forma clínica e está descrita na tabela 3.

Tabela 3 – Prevalência de formas clínicas de lipodistrofia em PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Formas clínicas de lipodistrofia (n= 53)	Prevalência % (n)
Lipodistrofia mista	50,9% (27)
Lipodistrofia hipertrófica	3,8% (2)
Lipodistrofia atrófica	3,8% (2)
Nenhuma	41,5% (22)

Fonte: Protocolo de pesquisa

A TARV identificada como mais prevalente foi a combinação de tenofovir, lamivudina e efavirenz (TDF + 3TC + EFV), utilizada por 11,3% (6/53) dos pacientes, seguida de TDF, 3TC e dolutegravir (TDF + 3TC + DTG); tenofovir, lamivudina, dolutegravir e efavirenz (TDF + 3TC + DTG + EFV); e lamivudina, zidovudina e efavirenz (3TC + AZT + EFV), utilizadas por 7,5% (4/53) cada uma. A prevalência do uso de TDF observada na amostra foi de 66% (35/53).

Os dados seguintes foram analisados de acordo com o período da realização de cada densitometria óssea (DMO) entre os pacientes, sendo considerado para a análise da evolução a primeira e a última realizadas. Na amostra estudada, 53 pacientes apresentavam o registro de pelo menos duas DMO, 33 pacientes apresentavam pelo menos três DMO, 14 pacientes com no mínimo quatro DMO, três pacientes com ao menos cinco DMO e apenas um paciente apresentava seis DMO registradas em prontuário no período de 2017 a 2024.

O diagnóstico de densitometrias ósseas está descrito na tabela 4, com prevalência de baixa densidade mineral óssea (osteopenia e osteoporose somadas) em 67,9% (36/53) na DMO inicial e em 62,2% (33/53) na DMO final.

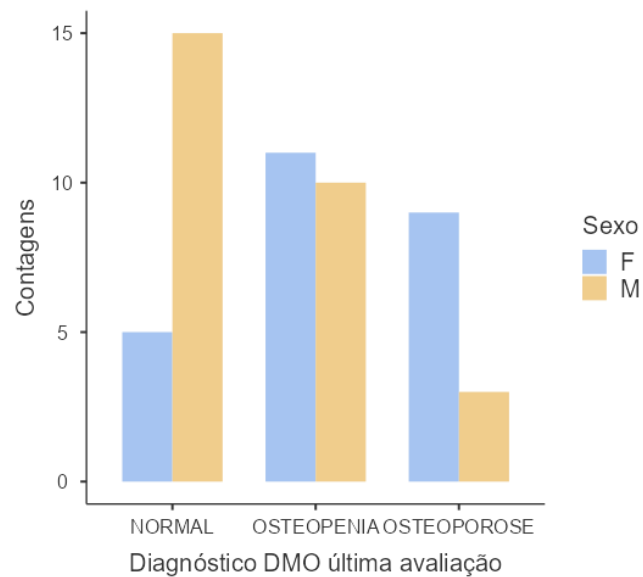
Tabela 4 – Diagnóstico de densitometrias ósseas inicial e final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Diagnóstico da DMO	Inicial (n= 53)	Final (n= 53)
Normal	32,1% (17)	37,8% (20)
Osteopenia	43,4% (23)	39,6% (21)
Osteoporose	24,5% (13)	22,6% (12)

Fonte: Protocolo de pesquisa
Nota: DMO: densitometria óssea

A relação de prevalência de alteração óssea e gênero é mostrada no gráfico 1, evidenciando relação estatisticamente significativa entre a menor densidade mineral óssea entre as pacientes do gênero feminino, de acordo com o teste qui quadrado ($p= 0,019$).

Gráfico 1 – Diagnóstico das densitometrias ósseas da última avaliação agrupadas pelo gênero em PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024



Fonte: Protocolo de pesquisa

A evolução da densidade mineral óssea entre a DMO inicial e a DMO final está descrita na tabela 5, comparando-se com o diagnóstico obtido na DMO inicial.

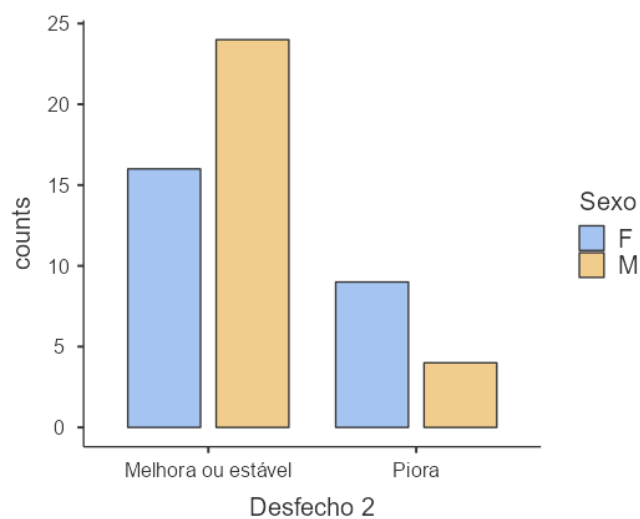
Tabela 5 – Frequência de desfecho evolutivo e relação com diagnóstico na DMO inicial de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Desfecho evolutivo (n= 53)	Frequência % (n)	Normal na DMO inicial	Osteopenia na DMO inicial	Osteoporose na DMO inicial
Sem melhora ou piora	34% (18)	44,4% (8)	38,9% (7)	16,7% (3)
Melhora	41,5% (22)	13,6% (3)	50% (11)	36,4% (8)
Piora	24,5% (13)	46,2% (6)	38,5% (5)	15,4% (2)

Fonte: Protocolo de pesquisa
Nota: DMO: densitometria óssea

No gráfico 2, o desfecho da evolução de DMO foi classificado como melhora ou estável e piora, e foi relacionado com a variável gênero, com $p=0,067$ pelo teste qui quadrado.

Gráfico 2 –Desfecho evolutivo das densitometrias ósseas agrupado pelo gênero em PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024



Fonte: Protocolo de pesquisa

As tabelas 6 e 7 mostram a comparação pareada e a análise descritiva dos valores de BMD e T-score presentes nas DMO inicial e final para os segmentos colo do fêmur (CF) e coluna lombar (CL), respectivamente.

Tabela 6 – Comparação de valores de BMD e T-score do segmento colo do fêmur em DMO inicial e final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Colo do Fêmur	BMD (g/cm ²)				T-score			
	Inicial	Final	p	%	Inicial	Final	p	%
Média	0,894	0,901			-0,86	-0,82		
(DP)	(±0,164)	(±0,163)	0,92*	+0,8%	(±1,22)	(±1,08)	0,148*	+4,6%
Mínimo	0,593	0,489			-3,2	-3,2		
Máximo	1,38	1,21			2,4	1,3		

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Nota - DP: desvio-padrão; n: valor amostral; p: p valor. BMD: densidade mineral óssea.

+ %: variação percentual em aumento.

*: teste T para amostras pareadas.

Tabela 7 – Comparação de valores de BMD e T-score do segmento coluna lombar em DMO inicial e final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Coluna Lombar	BMD (g/cm ²)				T-score			
	Inicial	Final	p	%	Inicial	Final	p	%
Média	1,01	1,03			-1,35	-1,14		
(DP)	(±0,207)	(±0,226)	0,255*	+2%	(±1,58)	(±1,62)	0,007*	+15,6%
Mínimo	0,569	0,552			-4,8	-4,5		
Máximo	1,46	1,53			2,2	2,9		

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Nota - DP: desvio-padrão; n: valor amostral; p: p valor; BMD: densidade mineral óssea.

+ %: variação percentual em aumento.

*: teste T para amostras pareadas; resultados em negrito: p < 0,05

O intervalo de avaliação entre as densitometrias inicial e final teve tempo médio de 42,6 (± 15,2) meses, mediana de 41 e valor mínimo e máximo de 13 e 73 meses, respectivamente.

Ao relacionar o tempo entre as densitometrias e o desfecho evolutivo a partir do teste ANOVA, não se observou significância estatística ($p= 0,388$).

A hipovitaminose D foi registrada em 60,4% (32/53) da casuística. A prevalência do uso de vitamina D e a correlação com o desfecho da evolução das densitometrias avaliadas estão demonstradas na tabela 8.

Tabela 8 – Relação entre o uso de vitamina D e o desfecho da evolução da massa óssea em PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Uso de vitamina D	Desfecho com melhora (n)	Desfecho estável (n)	Desfecho com piora (n)	P valor
Sim (n= 22)	54,5% (12)	22,7% (5)	22,7% (5)	p= 0,424 *
Irregular (n= 16)	25% (4)	43,8% (7)	31,3% (5)	
Não (n= 15)	40% (6)	40% (6)	20% (3)	

Fonte: Protocolo de pesquisa
Nota - *: Teste exato de Fisher

Em relação a outras medidas terapêuticas, a prevalência de uso de bifosfonatos foi de 39,6% (21/53). Entre os que utilizaram, o tempo de uso apresentou média de 4,57 ($\pm 2,13$) anos, com intervalo mínimo-máximo de 1 a 7 anos. A relação do uso de bifosfonatos e o desfecho de evolução óssea foi realizada pelo teste qui quadrado e é descrita na tabela 9.

Tabela 9 – Relação entre o uso de bifosfonatos e o desfecho da evolução da massa óssea em PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Uso de Bifosfonatos	Desfecho com melhora (n)	Desfecho estável (n)	Desfecho com piora (n)	P valor
Sim (n= 21)	42,9% (9)	33,3% (7)	23,8% (5)	p= 0,762 *
Não (n= 32)	40,6% (13)	37,5% (12)	21,9% (7)	

Fonte: Protocolo de pesquisa
Nota - *: Teste qui quadrado

A prevalência e a relação da suplementação de cálcio com o desfecho evolutivo estão descritas na tabela 10.

Tabela 10 – Relação entre o uso de cálcio e o desfecho da evolução da massa óssea em PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Uso de Cálcio	Desfecho com melhora (n)	Desfecho estável (n)	Desfecho com piora (n)	P valor
Sim (n= 4)	50% (2)	25% (1)	25% (1)	p= 0,833 *
Irregular (n= 2)	-	50% (1)	50% (1)	
Não (n= 47)	42,6% (20)	34% (16)	23,4% (11)	

Fonte: Protocolo de pesquisa

Nota: -: resultado igual a zero, não resultante de arredondamento

*: Teste exato de Fisher

Apresentavam diabetes mellitus tipo 2 (DM2) 27,3% (6/21) dos pacientes que tinham osteopenia e 50% (6/12) dos pacientes que possuíam osteoporose no resultado da última DMO. No entanto, não houve significância estatística ao associar à densidade mineral óssea, por meio do teste exato de Fisher (p= 0,470), nem à evolução de DMO nessa casuística, também pelo teste exato de Fisher (p=0,477).

Para identificação de fatores de risco relacionados a densidade mineral óssea (normal/osteopenia/osteoporose), foi utilizada a prevalência de diagnóstico da última DMO realizada.

Os fatores de risco qualitativos estão descritos na tabela 11, juntamente com a frequência absoluta e relativa e p valor, com respectivo teste estatístico utilizado em nota de rodapé.

Tabela 11 – Fatores de risco qualitativos associados à densidade mineral óssea em DMO final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

(continua)

Frequência % (n)					
Fatores de risco	Variáveis	DMO normal	DMO osteopenia	DMO osteoporose	P valor
Gênero	Feminino (n= 25)	20% (5)	44% (11)	36% (9)	p= 0,019 **
	Masculino (n= 28)	53,6% (15)	35,7% (10)	10,7% (3)	
Atividade física	Sim (n= 17)	35,5% (6)	23,5% (4)	41,2% (7)	p= 0,07 *
	Não (n= 36)	38,9% (14)	47,2% (17)	13,9% (5)	
Tabagismo	Sim (n=5)	40% (2)	40% (2)	20% (1)	p= 1,00 *
	Não (n= 48)	37,5% (18)	39,6% (19)	22,9% (11)	
Etilismo	Sim (n=5)	60% (3)	40% (2)	-	p= 0,345 *
	Não (n= 48)	35,4% (17)	39,6% (19)	25% (12)	
DM2	Sim (n= 19)	36,8% (7)	31,6% (6)	31,6% (6)	p= 0,47 *
	Não (n= 34)	38,2% (13)	44,1% (15)	17,6% (6)	
Lipodistrofia	Sim (n= 31)	32,3% (10)	48,4% (15)	19,4% (6)	p= 0,29 *
	Não (n= 22)	45,5% (10)	27,3% (6)	27,3% (6)	

Tabela 11 – Fatores de risco qualitativos associados à densidade mineral óssea em DMO final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

(conclusão)

		Frequência % (n)			
Fatores de risco	Variáveis	DMO normal	DMO osteopenia	DMO osteoporose	P valor
Carga viral	Detectável (n= 4)	50% (2)	25% (1)	25% (1)	p= 0,828 *
	Indetectável (n= 49)	36,7% (18)	40,8% (20)	22,4% (11)	
Exposição ao tenofovir	Sim (n= 35)	42,9% (15)	40% (14)	17,1% (6)	p= 0,351 *
	Não (n= 18)	27,8% (5)	38,9% (7)	33,3% (6)	
Hipovitaminose D	Sim (n= 32)	37,5% (12)	34,4% (11)	28,1% (9)	p= 0,454 *
	Não (n= 21)	38,1% (8)	47,6% (10)	14,3% (3)	

Fonte: Protocolo de pesquisa

Nota: -: resultado igual a zero, não resultante de arredondamento; resultados em negrito: $p < 0,05$;

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

*: teste Exato de Fisher;

** : teste Qui quadrado.

Os fatores de risco quantitativos relacionados a menor densidade mineral óssea estão descritos na tabela 12, com respectiva medida de centralidade e dispersão, de acordo com a distribuição da amostra, e p valor.

A contagem de LTCD4 obteve amostra $n=45$, devido dados ausentes, sendo o diagnóstico normal, osteopenia e osteoporose em 15, 21 e 9 indivíduos, respectivamente. A mediana e o desvio interquartilico da contagem de LTCD4 para os diagnósticos normal, osteopenia e osteoporose foram, respectivamente, de: 612 (± 492), 800 (± 250), 754 (± 439) células por cm^2 ; ao correlacionar as variáveis por meio do teste Kruskal-Wallis, obteve-se $p=0,324$.

Tabela 12 – Fatores de risco quantitativos associados à densidade mineral óssea em DMO final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Diagnóstico DMO				
Fatores de risco	Normal (n= 20)	Osteopenia (n= 21)	Osteoporose (n= 12)	P valor
Idade (anos)	53,9 (±7,64) *	61 (±7,49) *	65,8 (±9,33) *	p < 0,001 *
IMC (kg/m ²)	28,8 (±3,85) *	25,8 (±3,28) *	26,3 (±6,24) *	p= 0,08 *
Tempo de infecção pelo HIV (anos)	17,6 (±8,43) *	21,3 (±6,89) *	16,6 (±7,54) *	p=0,157*
Tempo em uso de TARV (anos)	17,1 (±8,41) **	20,8 (±6,55) **	16,2 (±7,44) **	p= 0,164**

Fonte: Protocolo de pesquisa

Nota: Resultados em negrito: p < 0,05;

*: Média (desvio padrão) e teste ANOVA;

** : Mediana (desvio interquartilico) e teste Kruskal-Wallis

IMC: índice de massa corpórea; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia antirretroviral; DMO: densitometria óssea.

Idade Teste Pos Hoc: Normal-Osteopenia: pTukey= 0,016; Normal-Osteoporose: pTukey < 0,001; Osteopenia-Osteoporose: pTukey= 0,244

Os fatores gênero feminino (p= 0,019) e idade avançada (p < 0,001) estão associados significativamente a menor densidade mineral óssea. Os demais fatores não apresentaram significância estatística.

Para avaliar os fatores de risco associados à evolução da massa óssea, o desfecho de comparação foi classificado em favorável, a partir da soma entre os desfechos melhora e sem melhora ou piora (40/53), e desfavorável, composto por pacientes que apresentaram piora (13/53).

Os fatores de risco qualitativos associados ao desfecho evolutivo estão apresentados na tabela 13, com a frequência absoluta e relativa, os testes realizados e respectivo p valor.

Tabela 13 – Fatores de risco qualitativos associados ao desfecho evolutivo entre DMO inicial e final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Fatores de risco	Variáveis (n= 53)	Frequência % (n)		P valor
		Desfecho favorável	Desfecho desfavorável	
Hipovitaminose D	Sim (n= 32)	81,3% (26)	18,8% (6)	p= 0,227 **
	Não (n= 21)	66,7% (14)	33,3% (7)	
Gênero	Feminino (n= 25)	64% (16)	36% (9)	p= 0,067 **
	Masculino (n= 28)	85,7% (24)	14,3% (4)	
Atividade física	Sim (n= 17)	47,1% (8)	52,9% (9)	p= 0,002 *
	Não (n= 36)	88,9% (32)	11,1% (4)	
DM2	Sim (n=19)	84,2% (16)	15,8% (3)	p= 0,334 *
	Não (n= 34)	70,6% (24)	29,4% (10)	
Lipodistrofia	Sim (n=31)	71% (22)	29% (9)	p= 0,366 **
	Não (n= 22)	81,8% (18)	18,2% (4)	
Carga viral	Detectável (n= 4)	75% (3)	25% (1)	p= 1,0*
	Indetectável (n= 49)	75,5% (37)	24,5% (12)	
Exposição ao tenofovir	Sim (n= 35)	68,6% (24)	31,4% (11)	p= 0,177 *
	Não (n= 18)	88,9% (16)	11,1% (2)	
Uso de bifosfonatos	Sim (n= 31)	50% (2)	25% (1)	p= 0,579 **
	Não (n= 22)	36,7% (18)	40,8% (20)	

Fonte: Protocolo de pesquisa

Nota: Resultados em negrito: $p < 0,05$; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

*: teste Exato de Fisher;

** : teste Qui quadrado.

Os fatores de risco quantitativos foram associados ao desfecho evolutivo e estão descritos na tabela 14. A amostra da contagem de LTCD4 (n=45) apresentou desfecho favorável em 34 e desfavorável em 11 indivíduos. A mediana e o desvio interquartílico desses grupos foi respectivamente de 757 (± 389) e 626 (± 622). Ao relacionar as variáveis contagem LTCD4 e desfecho pelo teste Kruskal-Wallis, observa-se $p = 0,712$

Tabela 14 – Fatores de risco quantitativos associados ao desfecho evolutivo entre DMO inicial e final de PVHA atendidos no NMT de 2017 a 2024

Desfecho evolutivo			
Fatores de risco	Favorável (n= 40)	Desfavorável (n= 13)	P valor
Idade (anos)	60 ($\pm 9,13$) *	57,5 ($\pm 9,28$) *	$\hat{p} = 0,404$ *
IMC (kg/m ²)	26,6 ($\pm 4,33$) *	28,4 ($\pm 4,69$) *	$p = 0,216$ *
Tempo de infecção pelo HIV (anos)	21 ($\pm 11,3$) **	16 (± 10) **	$p = 0,106$ **
Tempo em uso de TARV (anos)	20,5 (± 12) **	16 (± 10) **	$p = 0,125$ **
Intervalo entre DMO (meses)	43,6 ($\pm 15,2$) *	39,4 ($\pm 15,5$) *	$p = 0,388$ *

Fonte: Protocolo de pesquisa

Nota: Resultados em negrito: $p < 0,05$;

*: Média (desvio padrão) e teste ANOVA;

** : Mediana (desvio interquartílico) e teste Kruskal-Wallis

IMC: índice de massa corpórea; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TARV: terapia antirretroviral; DMO: densitometria óssea.

A prática de atividade física se relacionou inversamente ao desfecho favorável, exibindo p valor de 0,002 pelo teste exato de Fisher. Os demais fatores não apresentaram significância estatística.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo foram analisados dados de 53 PVHA, com maior prevalência masculina (52,8%), se assemelhando ao perfil relatado por Lara *et al* (2020) de 56,5%, apesar de demonstrar relativo equilíbrio entre os gêneros. Foi observada ainda associação positiva entre o gênero feminino e a baixa densidade mineral óssea (osteopenia/osteoporose) em nossa amostra. Sabe-se que em mulheres a infecção pelo HIV e a menopausa são preditores independentes para a diminuição da densidade mineral óssea (Biver, 2022).

A falta de associação estatística entre o gênero e o desfecho evolutivo pode estar relacionada à possibilidade de associação com hipogonadismo masculino, que é consideravelmente mais prevalente entre homens HIV-positivo (aproximadamente 20%), podendo ser primário ou secundário, e apresentação de disfunção no eixo hipotálamo-hipófise, obesidade, síndrome metabólica ou lipodistrofia, colaborando também para a baixa massa óssea e sarcopenia (Biver, 2022).

A idade média observada de 59,4 (\pm 9,14), com apenas 5 pacientes com menos de 50 anos, corrobora com a alta prevalência de alterações ósseas, que se observa na associação significativamente estatística com a baixa densidade mineral óssea obtida no presente estudo. Tal resultado também foi reportado por Chaba *et al* (2017), e evidencia a tendência ao envelhecimento e acúmulo de comorbidades da população PVHA, bem como a necessidade de desenvolver estratégias para melhorar o acompanhamento clínico e a qualidade de vida desses pacientes.

Em estudo transversal, Lara *et al* (2020), identificou prevalência de 40,2% e 22,8% no consumo de tabaco e álcool, observando ainda associação positiva significativa entre o uso de álcool e alterações ósseas (osteopenia/osteoporose). Chaba *et al* (2017) também demonstrou em seu estudo o tabagismo como fator de risco para a baixa densidade mineral óssea (RR= 2,80).

O tabagismo e o etilismo não foram fator de risco para o diagnóstico de osteopenia/osteoporose no presente estudo, e a correlação com o desfecho da evolução de DMO não foi pesquisada devido à baixa prevalência obtida; essa baixa prevalência talvez esteja relacionada com o tempo de HIV elevado encontrado e o consequente acompanhamento clínico contínuo recebido desde então. A sobreposição de comorbidades pode ter sido um fator relevante para a cessação desses hábitos.

A associação estatisticamente significativa entre a prática de atividade física e a piora contrária o descrito em literatura, que associa a atividade física a um fator protetor (Denova-Gutiérrez et al, 2018). A causalidade reversa pode ser uma explicação plausível para tal resultado, significando que o paciente, ao saber que possui uma densidade mineral óssea reduzida, passa a intensificar a prática de atividades físicas. O treino de força durante 12 semanas aumentou a massa óssea (BMD) significativamente em todos os segmentos da densitometria óssea em indivíduos PVHA com lipodistrofia previamente sedentários (Santos *et al*, 2015).

A baixa densidade mineral óssea classicamente está relacionada a um IMC inferior, como demonstrado por Mondy *et al* (2003) e Guo *et al* (2022). Em nossa pesquisa, observou-se uma prevalência de sobrepeso, com IMC médio de 27 kg/m², e relação estatisticamente significativa entre o menor IMC e o diagnóstico de osteopenia/osteoporose, apresentando, portanto, dados concordantes. Em metanálise realizada por Chang e colaboradores (2021), pacientes HIV-positivo apresentavam significativa redução na BMD da coluna lombar quando comparados a grupos controle pareados para idade e IMC, o que sugere que tanto o HIV quanto o baixo IMC são fatores de risco independentes para a baixa massa óssea.

A elevada prevalência de lipodistrofia e dislipidemia observada no estudo, pode estar relacionada a efeitos diretos do HIV no metabolismo lipídico e ao uso de drogas antirretrovirais, a destacar a classe dos inibidores da protease (IP), sobretudo quando potencializados pelo ritonavir (RTV). Em revisão desenvolvida por Maggi e colaboradores (2017), o RTV foi responsável por elevar níveis lipídicos, bem como a estavudina, a zidovudina e o abacavir, da classe dos ITRN, estiveram relacionados com maior prevalência de dislipidemia.

A alta prevalência de baixa densidade mineral óssea (62,2%), com idade média de 59,4 anos contrasta com o obtido por Chaba *et al* (2017), no qual um estudo nacional foi conduzido com 108 PVHA em São Paulo, apresentando valores de 23,15% de reduzida densidade mineral óssea, porém a idade média observada foi de 42 anos, sugerindo relevância da idade como fator de risco associado. Em outro estudo nacional desenvolvido por Aguillar *et al* (2021) com 106 pacientes, 49% apresentaram alterações no metabolismo ósseo, valor que se aproxima mais do encontrado no presente estudo.

Na literatura, a contagem de CD4 abaixo de 200 células/cm² está associada com risco aumentado de incidência de fraturas de todos os tipos, incluindo a de fragilidade (Guerrero-Fernández *et al*, 2014). Supõe-se que a elevada prevalência de carga viral indetectável (92,5%)

e a contagem de LTCD4+ relativamente alta (mediana= 754 células/cm²) observada na casuística esteja relacionado ao maior tempo de HIV e TARV, sugerindo uma repopulação celular numérica similar à de pessoas não infectadas pelo HIV. Sabe-se, entretanto que os mecanismos patológicos de imunodeficiência das células T ocorrem não apenas de maneira quantitativa, mas também qualitativa, associando-se ainda alterações de quimiocinas que perpetuam um ambiente inflamatório em PVHA, as quais favorecem o turnover ósseo (Olali *et al.*, 2022). Portanto, a etiologia da perda óssea não é bem esclarecida.

O uso de TDF no presente estudo não se mostrou estatisticamente significativo nem associado à baixa densidade óssea, nem ao desfecho evolutivo, embora seu uso tenha apresentado alta prevalência (66%) entre os participantes, contrariando dados obtidos por Guo *et al* (2021), em estudo longitudinal, que observou declínios maiores na BMD da coluna (-2,94% vs. -0,74%) e do quadril (-4,37% vs. 2,34%) no grupo que utilizou TDF do que o grupo que não fez uso. Em estudo longitudinal prospectivo de 5 anos realizado por Han e colaboradores (2020), as mudanças percentuais entre o grupo que utilizava TDF foi significativamente maior que o grupo que não usava ($p < 0,001$ para CL; $p = 0,006$ para coluna total e $p = 0,02$ para CF).

O TDF é frequentemente associado a alterações osteometabólicas e renais em PVHA. O mecanismo de perda de massa óssea ainda é incerto, no entanto, entre as etiologias propostas, constam: tubulopatia renal proximal, a qual leva a depleção do fosfato urinário, alterações na homeostase de cálcio e fosfato e osteomalácia; hiperparatireoidismo secundário, o qual estimula um aumento no turnover ósseo; e potenciais efeitos diretos do TDF na transcrição gênica de células ósseas (Hsieh; Yin, 2019).

No Brasil, o TDF é uma droga presente no esquema de escolha para início de TARV em pacientes virgens de tratamento, associado a 3TC, usualmente em um único comprimido, e ao DTG, além do tratamento padrão anterior, composto por TDF + 3TC + EFV, conhecido como esquema “3 em 1” (Brasil, 2024). De fato, foram as medicações mais prevalentes entre os esquemas de TARV utilizados, com 7,5% e 11,3%, respectivamente. Ademais, exposição concomitante a TDF e IP/r foi associado a maior risco de fraturas quando comparado a TDF ou IP/r isolados (Güerri-Fernández *et al*, 2014).

Foi observado aumento percentual da BMD da coluna lombar em 2% (de 1,01 para 1,03 g/cm²) na amostra do presente estudo, sabendo-se que todos estavam em uso de TARV e 66% foram expostos a regimes utilizando TDF. Esse dado contraria os resultados do estudo de

Guo *et al* (2022), que detectou perda de massa óssea de 2,94% na BMD da coluna lombar em PVHA após 48 meses, no grupo de pacientes que fazia uso de TDF.

Estudos prévios demonstraram maior perda óssea (2-6%) entre PVHA nas primeiras 48 a 96 semanas após início da TARV, seguida de períodos de estabilidade ou melhora da densidade mineral óssea, independente da terapia de escolha (Guan *et al*, 2022). Essa evolução dialoga com o obtido no presente estudo, com observação de relativa estabilidade e melhora nos demais parâmetros de T-score e BMD das DMO após cerca de 42,6 meses de observação (aumento de 0,8% na BMD do CF; aumento de 4,6% no T-score do CF e aumento de 15,5% no T-score da CL, essa última demonstrando-se estatisticamente significativa).

Embora não tenha ficado clara a causalidade das medidas de acompanhamento clínico adotadas sobre a evolução de melhora ou estabilidade da massa óssea em nosso estudo, a troca de TARV para esquemas com menor prejuízo à massa óssea, o uso de bifosfonatos, a suplementação de cálcio e vitamina D e a orientação à prática de atividade física e à cessação de tabagismo e etilismo devem ser consideradas no manejo de alterações ósseas em PVHA (Biver, 2022).

A ausência de relação significativa entre o uso de bifosfonatos e a evolução da densidade mineral óssea em PVHA pode ser atribuída à quantidade reduzida de pacientes que faz uso dessa medicação entre a amostra estudada, além de uma tendência maior à estabilidade da massa óssea nos dois anos subsequentes ao início da TARV, associada a maiores níveis de LTCD4 e carga viral indetectável (Delpino; Quarleri, 2020).

Em estudo clínico randomizado realizado por Carr e colaboradores (2019), observou-se que o ácido zoledrônico a 5mg/ano, um dos integrantes da classe dos bifosfonatos, demonstrou maior efetividade em aumentar a densidade óssea quando comparado à troca de TARV contendo TDF, ao longo de 24 meses, em PVHA com osteopenia. Na casuística do presente estudo, entretanto, a principal droga utilizada foi alendronato 70mg/semana.

A suplementação de cálcio e vitamina D não esteve relacionada com o desfecho nesse estudo, provavelmente devido à pequena amostra que utilizava tais suplementos. Apesar de que o benefício da suplementação de cálcio e vitamina D para osteoporose ainda esteja em debate, de acordo com revisão de Negredo e Warriner (2016), pacientes PVHA podem demonstrar benefício particularmente no momento de início da TARV, melhorando o efeito de tratamentos antiosteoporóticos, como os bifosfonatos, principal classe avaliada em PVHA.

O presente estudo apresenta várias limitações, entre elas o tamanho amostral reduzido, sobretudo da parcela que possui diagnóstico e recebe tratamento para osteoporose, dificultando a análise da efetividade das medidas terapêuticas implementadas. Não houve uma máquina padronizada para execução de todas as densitometrias ósseas, com avaliador fixo, o que prejudica a comparação fidedigna. Todavia, há contribuições valiosas, como a obtenção de dados que refletem uma avaliação longitudinal de tempo médio considerável, a presença de dados relacionados a TARV, densidade mineral óssea e vitamina D, e a definição de perfil clínico de PVHA em território da região norte brasileira.

7. CONCLUSÃO

A densidade mineral óssea em PVHA pode ser afetada por fatores de risco clássicos e relacionados com a infecção viral ou tratamento. O estudo investigou dados de 53 pacientes. Frente aos resultados obtidos, tem-se que:

- 1) A amostra estudada apresentou idade média de 59,4 (\pm 9,14) anos, prevalência do sexo masculino (52,8%) e das comorbidades dislipidemia (79,2%) e lipodistrofia (58,5%);
- 2) A prevalência de osteopenia/osteoporose em PVHA foi de 67,9% na DMO inicial e 62,2% na DMO final;
- 3) Quanto ao desfecho evolutivo entre as densitometrias ósseas, 75,5% apresentaram melhora ou estabilidade na densidade mineral óssea;
- 4) Os fatores de risco associados com a menor densidade mineral óssea em PVHA foram idade elevada e sexo feminino;
- 5) Entre os pacientes que seguiram acompanhamento clínico, tem-se melhora nos valores de T-score da coluna lombar das densitometrias ósseas, não observando-se nos valores de T-score do colo do fêmur e BMD de ambos os segmentos.

O acompanhamento clínico dessa população é fundamental para rastrear e tratar precocemente a ocorrência de comorbidades, inclusive as alterações osteometabólicas. O uso de bifosfonatos, e a suplementação de vitamina D e cálcio são estratégias para manejar essas alterações e mitigar a morbimortalidade em PVHA. Estudos longitudinais mais robustos são necessários para estabelecer a relação com demais fatores de risco e auxiliar na definição de protocolos que auxiliem a tomada de decisão no acompanhamento clínico de PVHA. A atenção a doenças ósseas nessa população no contexto de envelhecimento pode melhorar não apenas a expectativa de vida, mas também a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

AGUILAR, Bruno Augusto; SANTOS, André Pereira dos; MACHADO, Dalmo Roberto Lopes; GOMIDE, Euripedes Bardanulfo Gonçalves; SEBASTIÃO, Emerson; NAVARRO, Anderson Marliere. Frequency of osteopenia and osteoporosis in men and women living with HIV/Aids: an observational study. **Medicina (Ribeirão Preto)**, [S.L.], v. 54, n. 1, p. 1-8, 16 jul. 2021. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2021.168968>.

BIVER, Emmanuel. Osteoporosis and HIV Infection. **Calcified Tissue International**, [S.L.], v. 110, n. 5, p. 624-640, 30 jan. 2022. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-022-00946-4>.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim epidemiológico – HIV e Aids 2023, Brasília, n° especial, dez. 2023.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 1: Tratamento. Brasília, 2024.

CARR, Andrew; KERR, Stephen J; RICHARDSON, Robyn; EBELING, Peter; POCOCK, Nicholas; ROJAS, Jhon; MARTINEZ, Esteban; HOY, Jennifer. Prolonged Effect of Zoledronic Acid on Bone Mineral Density and Turnover in HIV-Infected Adults on Tenofovir: a randomized, open-label study. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [S.L.], v. 34, n. 12, p. 2192-2197, 30 jul. 2019. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3834>.

CHABA, Daniela Cardeal da Silva; SOARES, Lisméia R.; PEREIRA, Rosa M. R.; RUTHERFORD, George W.; ASSONE, Tatiane; TAKAYAMA, Liliam; FONSECA, Luiz A. M.; DUARTE, Alberto J. S.; CASSEB, Jorge. Low bone mineral density among HIV-infected patients in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [S.L.], v. 59, n. 89, p. 1-5, 21 dez. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946201759089>.

CHANG, Chao-Jui; CHAN, Yi-Lin; PRAMUKTI, Iqbal; KO, Nai-Ying; TAI, Ta-Wei. People with HIV infection had lower bone mineral density and increased fracture risk: a meta-analysis. **Archives Of Osteoporosis**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-12, 27 fev. 2021. <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-021-00903-y>.

EACS (European AIDS Clinical Society). Guidelines version 12.0, out. 2023.

FANALES-BELASIO, Emanuele; RAIMONDO, Mariangela; SULIGOI, Barbara; BUTTÒ, Stefano. **Ann Ist Super Sanità**. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview, v. 46, n. 1, p. 5-14, 2010. DOI: 10.4415/ANN_10_01_02

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, U.S. **FDA approved HIV medicines**. Department of Health & Human Services FDA-Approved HIV Medicines. Available online: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>. Acesso em: 31/01/24.

DELPINO, María Victoria; QUARLERI, Jorge. Influence of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Bone Homeostasis. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 11, p. 502-502, 2 set. 2020. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00502>.

DENOVA-GUTIÉRREZ, Edgar; MÉNDEZ-SÁNCHEZ, Lucía; MUÑOZ-AGUIRRE, Paloma; TUCKER, Katherine; CLARK, Patricia. Dietary Patterns, Bone Mineral Density, and Risk of Fractures: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, [S.L.], v. 10, n. 12, p. 1922, 5 dez. 2018. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10121922>.

GREGSON, Celia L., *et al.* UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. **Archives Of Osteoporosis**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-46, 5 abr. 2022. <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-022-01061-5>.

GOH, S. S. L. *et al.* Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors. **Osteoporosis International**, [S.L.], v. 29, p. 1683, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4379-y>.

GUAN, Wenmin; PAN, Wei; YU, Wei; CAO, Wei; LIN, Qiang; ZHANG, Zaizhu; SONG, Xiaojing; LI, Yanling; TIAN, Junping; XU, Ying. Long-term trabecular bone score and bone mineral density changes in Chinese antiretroviral-treated HIV-infected individuals. **Archives Of Osteoporosis**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-19, 24 fev. 2021. <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-021-00890-0>.

GÜERRI-FERNÁNDEZ, Robert; VILLAR-GARCÍA, Judit; DÍEZ-PÉREZ, Adolfo; PRIETO-ALHAMBRA, Daniel. HIV infection, bone metabolism, and fractures. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 58, n. 5, p. 478-483, jul. 2014. Fap UNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003323>.

GUO, Fuping. *et al.* Longitudinal change in bone mineral density among Chinese individuals with HIV after initiation of antiretroviral therapy. **Osteoporosis International**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 321-332, 15 ago. 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-020-05584-w>.

HAN, Win Min *et al.* Bone mineral density changes among people living with HIV who have started with TDF-containing regimen: a five-year prospective study. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 230-368, 25 mar. 2020. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230368>.

HSIEH, Evelyn; YIN, Michael T.. Continued Interest and Controversy: vitamin d in hiv. **Current Hiv/Aids Reports**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 199-211, 30 abr. 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-018-0401-4>.

KANIS, John A.; HARVEY, Nicholas C.; JOHANSSON, Helena; ODÉN, Anders; LESLIE, William D.; MCCLOSKEY, Eugene V.. FRAX Update. **Journal Of Clinical Densitometry**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 360-367, jul. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.022>.

LARA, Bárbara Marques de Castro; PÁDUA, Cristiane Menezes de; MENDICINO, Cássia Cristina Pinto; ROCHA, Gustavo Machado. Osteopenia and osteoporosis among treatment-experienced people living with HIV. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 24, n. 4, p. 288-295, jul. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2020.05.008>.

LORENTZON, M.; CUMMINGS, S. R.. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. **Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 277, n. 6, p. 650-661, 25 maio 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12369>.

LUCAS, Sebastian; NELSON, Ann Marie. HIV and the spectrum of human disease. **The Journal of Pathology**, [S.L.], v. 235, n. 2, p. 229-241, 11 dez. 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/path.4449>.

MAARTENS, Gary; CELUM, Connie; LEWIN, Sheron R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. **Lancet**, v. 384: p. 258 – 271, 19 jul. 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60164-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60164-1).

MAGGI, Paolo; BIAGIO, Antonio di; RUSCONI, Stefano; CICALINI, Stefania; D'ABBRACCIO, Maurizio; D'ETTORRE, Gabriella; MARTINELLI, Canio; NUNNARI, Giuseppe; SIGHINOLFI, Laura; SPAGNUOLO, Vincenzo. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-17, 9 ago. 2017. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2626-z>.

MASCARAU, Rémi *et al.* HIV-1-Infected Human Macrophages, by Secreting RANK-L, Contribute to Enhanced Osteoclast Recruitment. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 9, p. 3154, 30 abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21093154>.

MONDY, Kristin; YARASHESKI, Kevin; POWDERLY, William G.; WHYTE, Michael; CLAXTON, Sherry; DEMARCO, Debra; HOFFMANN, Mary; TEBAS, Pablo. Longitudinal Evolution of Bone Mineral Density and Bone Markers in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 36, n. 4, p. 482-490, 15 fev. 2003. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/367569>.

NEGREDO, Eugenia; WARRINER, Amy H. Pharmacologic approaches to the prevention and management of low bone mineral density in HIV-infected patients. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 3, p. 351–357, 2016. DOI:10.1097/COH.0000000000000271

OLALI, Arnold Z.; CARPENTER, Kelsey A.; MYERS, Maria; SHARMA, Anjali; YIN, Michael T.; AL-HARTHI, Lena; ROSS, Ryan D.. Bone Quality in Relation to HIV and Antiretroviral Drugs. **Current Hiv/Aids Reports**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 312-327, 20 jun. 2022. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-022-00613-1>.

SANTOS, Wlaldemir R.; SANTOS, Walmir R.; PAES, Pedro P.; FERREIRA-SILVA, Isac A.; SANTOS, André P.; VERCESE, Natan; MACHADO, Dalmo R.L.; PAULA, Francisco José A. de; DONADI, Eduardo A.; NAVARRO, Anderson M.. Impact of Strength Training on Bone Mineral Density in Patients Infected With HIV Exhibiting Lipodystrophy. **Journal Of Strength And Conditioning Research**, [S.L.], v. 29, n. 12, p. 3466-3471, dez. 2015. <http://dx.doi.org/10.1519/jsc.0000000000001001>.

UNAIDS. **Global HIV and AIDS statistics**, 2023. Disponível em: Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet | UNAIDS Acesso em: 31/01/24

VAN HEUVEL, Yasemin; SCHATZ, Stefanie; ROSENGARTEN, Jamila Franca; STITZ, Jörn. Infectious RNA: human immunodeficiency virus (hiv) biology, therapeutic intervention, and the quest for a vaccine. **Toxins**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 138, 14 fev. 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/toxins14020138>.

Z Aid, Dana; GREENMAN, Yona. Human Immunodeficiency Virus Infection and the Endocrine System. **Endocrinology and Metabolism**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 95, 2019. Korean Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.3803/enm.2019.34.2.95>.

APÊNDICES

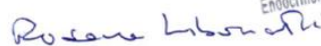
APÊNDICE 1 - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)

Eu, Rosana Maria Feio Libonati Bebiano, e a discente Fernanda Protázio Silva, pesquisadores do projeto com título “**Avaliação da evolução da densidade mineral óssea em pessoas vivendo com HIV/Aids: um estudo longitudinal**” nos comprometemos a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e banco de dados referentes aos pacientes do ambulatório de Endocrinologia do Núcleo de Medicina Tropical, atendidos no período de 2017 a 2024. Concordamos, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos pacientes.

Declaramos entender que é de nossa responsabilidade cuidar da integridade das informações, de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas, além da responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

Declaramos que iremos cumprir todos os termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos previstas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Belém, 28 de fevereiro de 2024.


Dra. Rosana Maria F. Libonati Bebiano
CRM 2994 RQE 2994
Endocrinologia e Metabologia

Prof. Dra. Rosana Maria Feio Libonati Bebiano



Fernanda Protázio Silva

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
CURSO DE MEDICINA**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(baseado na resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde)

Prezado Sr(a) _____

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “**Avaliação da evolução da densidade mineral óssea em pessoas vivendo com HIV/Aids: um estudo longitudinal**”. Esta pesquisa está sendo realizada por acadêmica de Medicina da UFPA, como Trabalho de Conclusão de Curso. Estudos científicos têm apontado alterações ósseas, como osteopenia e osteoporose, em pessoas vivendo com HIV/AIDS submetidos à terapia antirretroviral, demonstrando a necessidade de aprofundar as pesquisas sobre o tema. Portanto, o objetivo desse estudo é avaliar a evolução da densidade mineral óssea de pessoas vivendo com HIV/Aids.

Sua participação consistirá em análise de prontuários, exames laboratoriais e densitometrias ósseas. Os riscos e desconfortos possíveis da pesquisa são: quebra de sigilo e exposição de dados pessoais. É importante ressaltar que sua participação não é obrigatória e de livre-arbítrio, não havendo pagamento por esta. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. O formulário é não identificável e você pode se recusar a responder qualquer pergunta. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. **Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação**, eles serão analisados em conjunto, guardando, assim, o **absoluto sigilo das informações pessoais**.

Após a coleta de dados, será analisado e elaborado um trabalho pelos autores da pesquisa, o qual será divulgado para os pesquisadores envolvidos e para o meio acadêmico científico. Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Termo de Consentimento

Declaro que eu fui informado sobre os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e porque o pesquisador precisa da minha colaboração, tendo

entendido a explicação. Por isso, eu concordo em participar, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

(pesquisador)

(participante da pesquisa)

Belém, _____ de _____ de _____.

Em caso de necessidade, você pode também entrar em contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (CEP-NMT/UFPA), situado na Av. Generalíssimo Deodoro, 92 – Umarizal. Belém. CEP 66.055-240. Telefone: (91) 3201-0961 e e-mail: cepnmt@ufpa.br.

Orientador: Rosana Maria F. Libonati Bebiano. Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (CEP-NMT/UFPA), situado na Av. Generalíssimo Deodoro, 92 - Umarizal. Belém. CEP 66.055-240. Telefone: (91) 98123-3532 e-mail: rosanalibonati@ufpa.br.

Discente pesquisadora: Fernanda Protázio Silva. Hospital Universitário João de Barros Barreto. Centro de Estudos. R. Dos Mundurucus, 4487 – Guamá, Belém – PA. CEP 66073-000. Telefone (91) 98475-4682 (Fernanda) E-mail: fprotaziosilva@gmail.com.

APÊNDICE 3 - PROTOCOLO DE PESQUISA

IDENTIFICAÇÃO	
NOME:	DATA:

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

IDADE: _____ SEXO: F () M ()

DADOS CLÍNICOS

COMORBIDADES:

HAS () DM2 () DISLIPIDEMIA () LIPODISTROFIA ()

OUTRAS: _____

ÁLCOOL (3 OU + UNIDADES/DIA) SIM () NÃO ()

TABAGISMO ATUAL SIM () NÃO ()

PRÉVIO: SIM () NÃO () CARGA TABÁGICA: _____ (anos/maço)

ATIVIDADE FÍSICA REGULAR (150 MIN/SEMANA) SIM () NÃO ()

IMC (ÚLTIMA CONSULTA):

TRATAMENTO OSTEOPOROSE:

BIFOSFONATOS SIM () NÃO ()

SE SIM, NOME DA DROGA: _____

TEMPO DE TRATAMENTO: _____ (ANOS)

SUPLEMENTO DE VITAMINA D SIM () NÃO () IRREGULAR ()

SUPLEMENTO DE CÁLCIO SIM () NÃO () IRREGULAR ()

DADOS HIV

ANO DO DIAGNÓSTICO DE HIV: _____ TEMPO DE HIV: _____

ANO DE INÍCIO DA TARV: _____ TEMPO DE TARV: _____

TARV EM USO: _____

HOUVE TROCA DE TARV? SIM () NÃO ()

TARV ANTERIOR: _____

CD4 + (_/ _/ _): _____

CARGA VIRAL (_/ _/ _) INDETECTÁVEL () DETECTÁVEL ()

Nº DE CÓPIAS: _____

EXAMES:

DENSITOMETRIA ÓSSEA

DATA	RESULTADOS DENSITOMETRIA ÓSSEA				
	COLUNA LOMBAR	MASSA ÓSSEA (g/cm ²)	T-SCORE	Z-SCORE	DIAGNÓSTICO
	COLO DO FÊMUR	MASSA ÓSSEA (g/cm ²)	T-SCORE	Z-SCORE	DIAGNÓSTICO
	COLUNA LOMBAR	MASSA ÓSSEA (g/cm ²)	T-SCORE	Z-SCORE	DIAGNÓSTICO
	COLO DO FÊMUR	MASSA ÓSSEA (g/cm ²)	T-SCORE	Z-SCORE	DIAGNÓSTICO
	COLUNA LOMBAR	MASSA ÓSSEA (g/cm ²)	T-SCORE	Z-SCORE	DIAGNÓSTICO
	COLO DO FÊMUR	MASSA ÓSSEA (g/cm ²)	T-SCORE	Z-SCORE	DIAGNÓSTICO
		MASSA ÓSSEA (g/cm ²)	T-SCORE	Z-SCORE	DIAGNÓSTICO

	COLUNA LOMBAR				
	COLO DO FÊMUR	MASSA ÓSSEA (g/cm ²)	T-SCORE	Z-SCORE	DIAGNÓSTICO
	COLUNA LOMBAR	MASSA ÓSSEA (g/cm ²)	T-SCORE	Z-SCORE	DIAGNÓSTICO
	COLO DO FÊMUR	MASSA ÓSSEA (g/cm ²)	T-SCORE	Z-SCORE	DIAGNÓSTICO

DOSAGEM DE 25-OH-VITAMINA D

DATA	DOSAGEM DE 25-OH-VITAMINA D

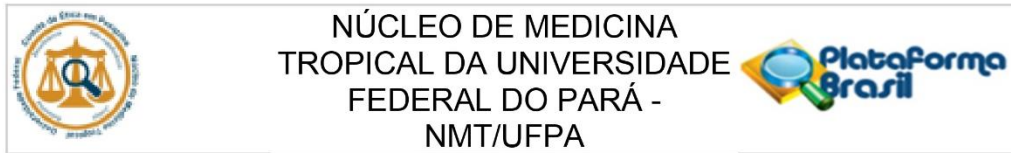
HIPOVITAMINOSE D

SIM ()

NÃO ()

ANEXOS

ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: UM ESTUDO LONGITUDINAL

Pesquisador: Rosana Maria Feio Libonati Bebiano

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 78045424.0.0000.5172

Instituição Proponente: Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.789.842

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de TCC da discente FERNANDA PROTAZIO SILVA do curso de Medicina da UFPA. O objetivo principal do estudo é avaliar a evolução da densidade mineral óssea em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), em uso de terapia antirretroviral (TARV), no período entre 2017 e 2024, além de estimar a prevalência de alteração da densidade mineral óssea (osteopenia e osteoporose) em PVHA e identificar fatores de risco associados à diminuição da densidade mineral óssea. Consiste em um estudo clínico, observacional, analítico, longitudinal e retrospectivo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a evolução da densidade mineral óssea em PVHA, em uso de TARV, no período entre 2017 e 2024.

Objetivo Secundário:

Estimar a prevalência de alteração da densidade mineral óssea (osteopenia e osteoporose) em pessoas vivendo com HIV/AIDS; Identificar fatores de risco associados à diminuição da densidade mineral óssea; Verificar a prevalência de hipovitaminose D em PVHA; Comparar a densidade mineral óssea em PVHA antes e depois do tratamento clínico proposto; Verificar a

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

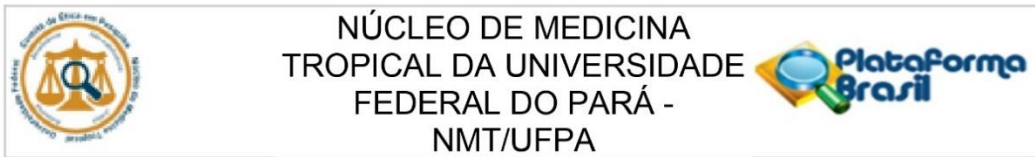
UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66.055-240

Telefone: (91)3201-0961

E-mail: cepnmt@ufpa.br



Continuação do Parecer: 6.789.842

efetividade dos tratamentos propostos para controle da redução da densidade mineral óssea durante o período de acompanhamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Entre os riscos relacionados a pesquisa está a possibilidade de perda ou extravio de dados sigilosos provenientes dos prontuários dos participantes, que tentará ser contornada com a restrição de acesso dos dados exclusivamente aos pesquisadores responsáveis. Os dados serão obtidos a partir da leitura de prontuários eletrônicos, sendo registradas as informações relevantes para a pesquisa descritas em protocolo clínico elaborado pelos

pesquisadores, na forma de documento em programa Microsoft Word 2019. Os protocolos serão armazenados em computadores próprios dos pesquisadores, e não terão acesso à internet, outros dispositivos ou meios de comunicação. Além disso, os dados de identificação pessoal dos pacientes serão codificados em siglas, de modo a minimizar possíveis danos, caso hipoteticamente houvesse exposição de informações.

Benefícios:

A respeito dos benefícios, esses perpassam pelo melhor acompanhamento clínico das alterações na densidade óssea dos participantes da pesquisa, decorrente do conhecimento obtido pelo presente estudo; os pacientes continuarão sendo atendidos regularmente pelo ambulatório prospectivamente, o que permite que se beneficiem a posteriori, e poderão ser contatados pessoalmente em consulta ou via ligação telefônica. Além disso, há vantagens ao escopo científico a fim de caracterizar a prevalência e os principais fatores de risco relacionados aos distúrbios osteometabólicos em PVHA, o que gera alternativas de abordagens mais personalizadas para essa população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É uma pesquisa retrospectiva, que pode ajudar no entendimento da repercussão do HIV na composição óssea.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha e rosto: ok

TCUD: ok

TCLE: apresentado.

Cronograma atualizado.

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

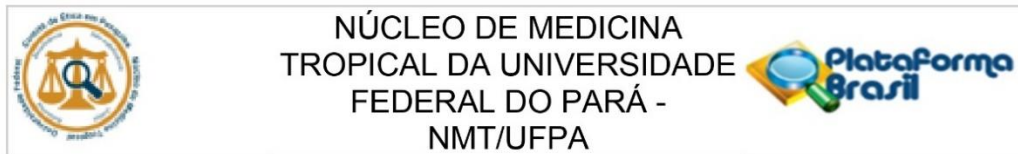
UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66.055-240

Telefone: (91)3201-0961

E-mail: cepnmt@ufpa.br



Continuação do Parecer: 6.789.842

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram sanadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

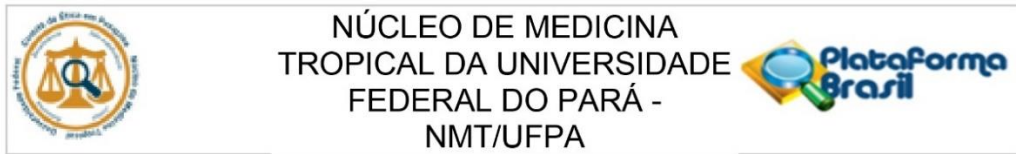
Diante do exposto, o CEP do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa por estar de acordo com a Resolução CNS nº466/2012 e Norma Operacional 001/2013. Esclarecemos que a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende aspectos éticos e legais. Cabe ainda ao pesquisador:

- a) desenvolver o projeto conforme delineado;
- b) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final para este CEP;
- c) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- d) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- e) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto;
- f) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, alteração ou interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.
- g) comunicar antecipadamente alterações no cronograma por meio da Plataforma Brasil via Emenda.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2294602.pdf	25/04/2024 03:44:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	25/04/2024 03:42:28	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92
Bairro: Umarizal **CEP:** 66.055-240
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-0961 **E-mail:** cepnmt@ufpa.br



Continuação do Parecer: 6.789.842

Outros	TCUD.pdf	25/04/2024 03:41:48	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/04/2024 03:41:17	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	28/02/2024 22:30:50	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
Outros	PROTOCOLO.pdf	28/02/2024 00:53:53	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 26 de Abril de 2024

Assinado por:
FABIOLA ELIZABETH VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92
Bairro: Umarizal **CEP:** 66.055-240
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-0961 **E-mail:** cepnmt@ufpa.br