



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA E CIRURGIA DO PARÁ

EMANUEL RODRIGUES AGUIAR
PEDRO PAULO DIAS XAVIER

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D, ESTEROIDES
SEXUAIS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE HOMENS COM SÍNDROME
LIPODISTRÓFICA ASSOCIADA AO HIV**

Belém - Pará

2019

EMANUEL RODRIGUES AGUIAR

PEDRO PAULO DIAS XAVIER

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D, ESTEROIDES
SEXUAIS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE HOMENS COM SÍNDROME
LIPODISTRÓFICA ASSOCIADA AO HIV**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado para obtenção de grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Maria Feio Libonati

Belém – Pará

2019

EMANUEL RODRIGUES AGUIAR

PEDRO PAULO DIAS XAVIER

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D, ESTEROIDES
SEXUAIS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE HOMENS COM SÍNDROME
LIPODISTRÓFICA ASSOCIADA AO HIV**

Trabalho de conclusão de curso apresentado para obtenção de grau em Medicina
pela Universidade Federal do Pará.

Banca examinadora:

Orientadora

Nome/Instituição

Nome/Instituição

Aprovado em: ____/____/____

Conceito: _____

Após agradecer a Deus, devo agradecer também o empenho de meus pais Wamberto e Priscila bem como de meus dois irmãos Wamberto Neto e Thiago, pois sem eles a jornada seria bem mais difícil. Agradeço também aos meus Tios Gilson e Patrícia e minha avó Rosilda por também me darem estímulos para continuar mesmo quando pensei não conseguir. Por fim, agradeço também a dedicação e paciência da Profa. Rosana que muito bem me guiou na jornada de dois anos desde a idealização deste trabalho até o atual momento.

Pedro Xavier

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida e apenas por isso já deveríamos ser eternamente gratos, mas com toda sua magnitude, tornou tudo possível.

À Família que todo esse tempo nos auxiliou e apoiou, em momentos que pensávamos que não conseguiríamos ir adiante.

À Orientadora que nos proporcionou muito conhecimento desde bases fisiopatológicas até os complexos cálculos estatísticos, nos permitindo aprofundar na maravilhosa arte da medicina.

Aos Pacientes que aceitaram contribuir com nossa pesquisa, pois sem eles nada disso seria possível. Eles são a base para a geração do conhecimento e amadurecimento. Devemos a eles todo o respeito e dedicação possíveis.

Aos Funcionários HJB que mesmo indiretamente nos ajudaram a realizar este trabalho, desde aprovação do projeto até a coleta de exames.

Aos Amigos que estiveram conosco no ambulatório e nos auxiliaram de diversas maneiras para conclusão deste trabalho.

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

Obrigado!

RESUMO

Estima-se que 400 milhões de pessoas no mundo e 760 mil no Brasil sejam portadoras do HIV. Após a introdução da HAART em 1996, houve muitas mudanças no perfil das doenças associadas ao HIV nas quais a síndrome do emaciamento e as doenças oportunistas deram lugar a outras condições como a Lipodistrofia. Esta última, com prevalências que variam de 8-84% na literatura, é caracterizada uma redistribuição patológica da gordura corporal e vem se associando a uma série de patologias endocrinometabólicas como diabetes, dislipidemia, hipogonadismo, hipovitaminose D, osteopenia, osteoporose. Vários estudos correlacionam o HIV à perda de densidade óssea, ao hipogonadismo e à hipovitaminose D. Contudo, poucos abordam a relação intrínseca entre esses fatores e ainda são bastante controversos para criar novos *screenings* e terapêuticas. Portanto, o objetivo principal do estudo foi correlacionar os níveis de esteroides sexuais, vitamina D e a densidade mineral óssea de homens com lipodistrofia associada ao HIV. O estudo atual reuniu 36 pacientes homens HIV+, usuários de TARV, com diagnóstico de lipodistrofia. Os pacientes passaram por exame clínico para diagnosticar a forma da lipodistrofia e exames complementares, como dosagens de vitamina D, esteroides sexuais, gonadotrofinas, paratormônio e prolactina. Foram submetidos ainda à realização de densitometria óssea em dois sítios. A análise estatística obedeceu 95% como o nível de confiança. O estudo obteve que os homens HIV+ com lipodistrofia apresentaram menor densidade mineral óssea e maior prevalência de osteopenia e osteoporose em relação a homens saudáveis. Obtiveram associação significativa com o escore T apenas o tempo de diagnóstico do HIV e os níveis de estradiol. Quando as variáveis foram correlacionadas à forma clínica de alteração densitométrica óssea, apenas estradiol e tempo de TARV obtiveram associação estatística significativa, enquanto o FSH apresentou apenas tendência. Em relação ao hipogonadismo, os homens do estudo apresentaram prevalência maior em relação a homens saudáveis, predominando a forma hipogonadotrófica. Além de não influenciarem na densidade mineral óssea, os níveis de Vitamina D e de testosterona livre não se mostraram estatisticamente correlacionados entre si no estudo. Conclui-se que os principais fatores associados à perda de DMO foram baixo estradiol, maiores tempos de diagnóstico do HIV e de TARV.

Palavras chave: Síndrome lipodistrófica, HIV, Hipogonadismo, Osteoporose

ABSTRACT

It is estimated that 400 million people in the world and 760,000 in Brazil are carriers of the HIV. After the introduction of HAART in 1996, there were many changes in the profile of HIV-associated diseases in which wasting syndrome and opportunistic diseases gave rise to other conditions such as Lipodystrophy. The latter syndrome, characterized by alterations in body fat distribution, has been associated with many endocrine and metabolic disorders such as diabetes, dyslipidemia, hypogonadism, hypovitaminosis D, osteopenia, osteoporosis. Several studies have been correlating HIV with bone density loss, hypogonadism, and hypovitaminosis D. However, just a few of them establish correlations between these factors and, furthermore, these studies are still too controversial in order to make new screenings and therapies protocols. Therefore, the main objective of this study was to correlate the levels of sexual steroids, vitamin D and bone mineral density of men with HIV-associated lipodystrophy. The current study brought together 36 HIV + men, users of ART, with a diagnosis of lipodystrophy. The patients were subject to physical examination in order to diagnose the form of lipodystrophy and complementary exams such as levels of vitamin D, sex steroids, gonadotrophins, parathormone and prolactin. They were also submitted to bone densitometry at two sites. The statistical analysis followed 95% as the confidence level. The study found that HIV+ men with lipodystrophy had lower bone mineral density and a higher prevalence of osteopenia and osteoporosis compared to healthy men. Statistically significant association with T-score was obtained only for the time since HIV diagnosis and for estradiol levels. When the variables were correlated to the clinical form of bone densitometry alteration, only estradiol and ART time had a statistically significant association, whereas FSH showed only tendency. Regarding hypogonadism, the men in this study presented a higher prevalence in relation to healthy men, predominating the hypogonadotropic form. In addition to not influencing bone mineral density, vitamin D and free testosterone levels were not statistically correlated with each other in this study. It was concluded that the main factors associated with BMD loss were low estradiol levels, longer time since HIV diagnosis and longer time of ART use.

Key words: Lipodystrophic syndrome, HIV, Hypogonadism, Osteoporosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Frequência de alterações de densidade mineral óssea por região óssea em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	25
Tabela 2: Idades por forma clínica de alteração densitométrica em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	26
Tabela 3: Hábitos de vida e alteração de DMO em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	27
Tabela 4: Alterações de densidade mineral óssea por escolaridade em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	28
Tabela 5: Tempos de TARV e de diagnóstico por formas de alteração densitométrica em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	29
Tabela 6: IMC e circunferência abdominal por alterações densitométricas em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	29
Tabela 7: Uso crônico de corticoides e anticonvulsivantes e alterações de DMO em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	30
Tabela 8: Correlação entre formas clínicas de alteração óssea e de lipodistrofia em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	31
Tabela 9: Correlação entre forma clínica de lipodistrofia e escore T de pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	31
Tabela 10: Classificação dos níveis de vitamina D em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	31
Tabela 11: Correlação entre hormônios e forma clínica de alteração densitométrica em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	33
Tabela 12: Comparação de níveis hormonais entre pacientes com e sem osteoporose portadores de síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	34
Tabela 13: Comparação entre níveis de Gonadotrofinas por pacientes hipogonádicos e não hipogonádicos, portadores de síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	35

Tabela 14: Classe de antirretrovirais e formas clínicas de alteração densitométrica em portadores de síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	35
Tabela 15: Médias de escores T por antirretroviral utilizado em portadores de síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral.....	36
Tabela 16: Regressão linear múltipla entre a variável T-score e as demais variáveis quantitativas do estudo.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

TARV – Terapia antirretroviral

HAART – Terapia antirretroviral de alta potência

HIV – Vírus da Imunodeficiência humana

DMO – Densidade mineral óssea

PTH - Paratormônio

AIDS – Síndrome da imunodeficiência humana adquirida

OMS – Organização mundial da saúde

FSH – Hormônio folículo estimulante

LH – Hormônio luteinizante

UI – Unidades internacionais

IP – Inibidores da protease

INTR – Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

INNTR – Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

II – Inibidores da integrase

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

DXA – Absorciometria por raios-X com dupla energia

VR – Valores de referência

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 PROBLEMA.....	15
1.2 HIPÓTESES	15
1.3 OBJETIVOS.....	16
1.4 JUSTIFICATIVA.....	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO	18
3. METODOLOGIA.....	20
3.1 AVALIAÇÃOÉTICA.....	20
3.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	20
3.3 POPULAÇÃO, AMOSTRA E LOCAL DO ESTUDO.....	20
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	21
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	21
3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO OBTIDAS POR ENTREVISTA.....	21
3.7 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.....	21
3.8 VARIÁVEIS LABORATORIAIS.....	22
3.9 ANÁLISE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA.....	23
3.10 ANÁLISE DE DADOS.....	24
4. RESULTADOS	25
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÃO.....	46
7. REFERÊNCIAS.....	47
APÊNDICE A (PROTOCOLO DE PESQUISA).....	51
APÊNDICE B (TCLE).....	54
APÊNDICE C (TERMO DE ACEITE DO ORIENTADOR).....	57
APÊNDICE D (TERMO DE ACEITE DA INSTITUIÇÃO).....	58
ANEXO A (PARECE DE APROVAÇÃO CEP).....	59

1. Introdução

Atualmente, estima-se que 40 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus HIV (vírus da imunodeficiência humana). No Brasil, dados do relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que cerca de 730 mil pessoas vivem com o HIV. Neste contexto, região norte apresentou a segunda maior taxa de notificação, com 21 casos por 100.000 habitantes em 2012. Até a primeira metade da década de 1990, a curva de mortalidade acompanhava a de incidência da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), atingindo assim a taxa de 9,7 óbitos por 100 mil habitantes. Após o surgimento da terapia antirretroviral (TARV) e a introdução de políticas de acesso universal ao tratamento de vários países, houve substancial aumento da sobrevida dos pacientes. Não obstante, isto veio acompanhado de nova configuração acerca do perfil da doença na população afetada. (PONTE et al., 2009; BRASIL, 2013).

Após a introdução dos IP em 1996, que ocorreu inclusive no Brasil, os pacientes que antes tinham apenas dois INTR na TARV passaram a adotar uma terapia tríplice, que se mostrou muito mais eficaz em não permitir a evolução da imunodeficiência. Portanto, houve reduções evidentes na ocorrência da síndrome do emaciamento e na morbimortalidade relacionada a doenças infecciosas e neoplásicas oportunistas. Em contrapartida, houve desde então uma série de relatos sobre alterações anatômicas e endocrinometabólicas com ascendência do risco cardiovascular. Essas alterações foram descritas de maneira genérica como lipodistrofia ou síndrome lipodistrófica do HIV (BRASIL, 2009; DIEHL, 2008).

A síndrome lipodistrófica associado ao HIV envolve quadro clínico complexo, com diagnóstico essencialmente clínico, composto pelo relato do próprio paciente sobre alterações na distribuição da gordura corporal, tais como acúmulo de gordura em tronco, associado ou não à perda de gordura em face e membros, e pela observação dessas alterações após exame clínico (DIEHL et al, 2008). Há ainda anormalidades bioquímicas, como dislipidemia, alteração na homeostase da glicose, hiperlactatemia, desmineralização óssea que pode envolver osteopenia ou osteoporose, disfunção gonadal, dentre outras afecções. (SPINOLA-CASTRO et al, 2008; YAMANO, 2007).

Devido ainda à diversas variações quanto aos critérios diagnósticos, bem como variações de seleção da população e duração de seguimento dos pacientes, a literatura se mostra bastante variável quando as taxas de incidência e prevalência da lipodistrofia associada ao HIV, com valores que variam desde 8-84%, com uma média de 42% nos pacientes tratados com IP. Quanto as médias de incidências, uma revisão apontou taxas variando de 7,3% a 11,7% por 100 pacientes-ano (ZAMBRINI, 2011). Nos Brasil, estudo de Diehl et al. (2008) com 180 pacientes HIV+ mostrou 57% de prevalência de alterações de contorno corporal percebidas pelos próprios estudados desde a descoberta do diagnóstico do HIV. Outro estudo nacional seria o de Santos et al. (2005 apud ZAMBRINI, 2011) o qual apontou por meio de entrevistas a pacientes HIV+ que 64,3% deles notaram alterações de distribuição de gordura corporal desde o diagnóstico do vírus.

A introdução da TARV levou a diminuição da prevalência de hipogonadismo entre homens infectados pelo HIV. Esta mudança provavelmente está relacionada à frequência reduzida de AIDS em fase final, infecções oportunistas, ativação imune crônica e à síndrome de emaciamento associada ao HIV. Contudo, o hipogonadismo continua a ser um problema importante, já que pacientes infectados pelo HIV, ainda possuem taxas mais altas dessa condição se comparados com a população em geral, mesmo quando avaliados em estágios iniciais da doença. Sua prevalência ainda não é bem definida, devido aos diferentes critérios de análise, girando em torno de 16% a 54% dependendo do relato (GOMES et al, 2016).

Estudo de coorte realizado em 2007 com trezentos homens HIV positivos, dos quais 60% estavam utilizando TARV com boa resposta imune mostrou prevalência de 17% de hipogonadismo (Testosterona total <300 ng/dL) e 16% de pacientes adicionais tinham níveis de testosterona total próximo ao limite inferior (CRUM-CIANFLONE et al, 2007 apud ASHBY et al, 2014). Não obstante, publicação de 2016 em serviço terciário português apontou prevalência de deficiência de testosteronas total e livre que chegou a 29,4% de pacientes HIV que realizavam TARV, sendo 56,9% destes com quadro hipogonadotrófico (FSH e LH normais ou baixos) e 43,1% hipergonadotófico (FSH e LH altos) (GOMES et al, 2016).

A patogênese ao eixo gonadotrófico não é bem definida, mas já se conhece ser multifatorial e está relacionada à duração da infecção pelo HIV, aos efeitos citopáticos

diretos do vírus, ao uso de drogas gonadotóxicas, às infecções oportunistas, às neoplasias, à desnutrição, entre outros fatores. Vários achados histopatológicos nos testículos já foram relatados, como redução da espermatogênese, perda de células de Leydig, espessamento e atrofia da membrana basal dos túbulos seminíferos, fibrose peritubular, infiltrado intersticial e infecção direta pelo HIV em 30% ou mais das células testiculares. Além disso estudos vêm demonstrando a presença de partículas virais nos linfócitos do interstício testicular (PONTE et al., 2009).

O hipogonadismo em homens pode se manifestar como sintomas que vão desde a perda de massa e força muscular, redução da densidade mineral óssea, lipodistrofia, depressão, astenia, fadiga e disfunção sexual. A história natural da infecção pelo HIV apresenta flutuações nos níveis dos esteroides sexuais. Nas fases iniciais, observam-se níveis aumentados ou normais de testosterona total e livre, com aumento da resposta do hormônio luteinizante (LH) em resposta ao hormônio liberador de gonadotrofinas (GNRH). Porém, no decorrer da doença, há a redução dos níveis de testosterona livre e biodisponível, podendo ter como causa o hipogonadismo hipergonadotrófico ou hipogonadotrófico (PONTE et al, 2009).

Foram relatadas altas taxas de osteopenia e osteoporose em coortes anteriores analisando pacientes soropositivos ao HIV, com prevalências que vão desde 22% a 71% (COTTER & POWDERLY apud ASHBY, 2014). A perda de densidade mineral óssea vem sendo relacionada a vários fatores, incluindo uso de TARV, álcool, drogas, hipogonadismo, deficiência de vitamina D, baixos índices de massa corporal e a infecção pelo HIV em si. Alguns autores já vêm apontando a necessidade de se acompanhar os níveis de cálcio e a suplementação de vitamina D, bem como a implementação de exercícios envolvendo carregamento de peso e até mesmo a reposição de testosterona (ASHBY, 2014).

A diminuição dos níveis séricos da 25 OH vitamina D é multifatorial, a sua relação com o vírus é estabelecida através da liberação e ação de citocinas pró-inflamatórias que ativam macrófagos e linfócitos promovendo o seu consumo. Sabe-se ainda que o uso de antirretrovirais também estão associados à hipovitaminose por meio do bloqueio da hidroxilação e ativação da 1,25 hidroxí-vitamina D em conjunto com os inibidores da transcriptase que aumentam o catabolismo da 25 hidroxí-vitamina D (CONRADO, FILHO E BANDEIRA, 2010).

Estudo de Pilz et al (2010) apontou relação positiva e significativa entre os níveis de testosterona e de 25(OH)Vitamina D em pacientes homens hígidos submetidos a suplementação de 3332 UI, diariamente por 1 ano. Além disso, já é bem esclarecido na literatura que esses hormônios agem sinergicamente servindo como fator de proteção a várias afecções como a obesidade e perda de densidade mineral óssea.

A deficiência de vitamina D é caracterizada por uma inadequada mineralização ou desmineralização do esqueleto que leva à diminuição dos níveis séricos de cálcio ionizado, provocando um aumento na produção e secreção do paratormônio. Níveis altos de paratormônio provocam um aumento da reabsorção óssea liberando cálcio para a corrente sanguínea para manter a homeostase do cálcio, condição conhecida como hiperparatireoidismo secundário (PETERS; MARTINI, 2014). Childs, et al. (2010) apontou que usuários de tenofovir tendem a apresentar níveis subótimos de 25(OH)Vitamina D e níveis maiores de PTH.

Estudo de Collazos et al (2002) analisando 192 homens infectados com HIV e com doença estável teve prevalência de hiperprolactinemia de 21,4% e foi associada ao uso de opioides e ao aumento da contagem de células CD4. Entretanto, neste estudo, os níveis não estavam correlacionados à ginecomastia e a alterações da gordura corporal. Entretanto, outro estudo aponta relatos de ginecomastia associados ao uso de inibidores de protease em pacientes soropositivos, estando possivelmente relacionados ao aumento do estímulo direto à secreção de prolactina ou à alteração do citocromo P450, que potencializaria a ação antagonista dopaminérgica de outros fármacos (PARRA et al, 2001). Estima-se que metade dos indivíduos de ambos os sexos percam densidade mineral óssea quando na presença de hiperprolactinemia, com perda óssea de 10 a 30% na coluna, 5 a 8% em antebraço, 15,5% em colo de fêmur e 11,1% em trocânter (NALIATO; FARIAS; VOLANTE, 2005). Além disso já foi bem demonstrada intensa associação entre a hiperprolactinemia e hipogonadismo, pois a prevalência de hipogonadismo em homens hiperprolactinêmicos varia de 78% a 100%.

Até pouco tempo atrás, os estrogênios eram considerados responsáveis pela DMO das mulheres e os androgênios, pela dos homens. Entretanto, trabalhos recentes revelaram a importância dos estrogênios para o esqueleto masculino. Em

humanos, foram identificados receptores de estrogênio em osteoblastos, osteoclastos e osteócitos (NALIATO; FARIAS; VOLANTE, 2005). Análise promovida por Santi et al (2016) mostrou que níveis de estrógeno mais elevados são relevantes fatores nos homens HIV+ para a proteção contra a perda de DMO, especialmente quando acima de 27 pg/dl, relação inclusive não vista quando analisados os níveis séricos de testosterona.

1.1 Problema

Já é são bem conhecidos os papéis da vitamina D, esteroides sexuais, PTH prolactina e outros hormônios ao servirem como fator de proteção ou de risco para o desenvolvimento osteopenia e osteoporose em pacientes soronegativos ao HIV. Já é bem estabelecido que a perda de DMO é mais acentuada em pacientes com síndrome lipodistrófica do HIV ou mesmo HIV+ em geral. Entretanto, ainda é muito controversa a relação entre esses hormônios e a DMO de pacientes HIV+ e muito pouco ainda foi publicado acerca dessas relações quando a síndrome lipodistrófica se impõe. Além disso, pacientes portadores do HIV apresentam maiores prevalências de hipovitaminose D e de hipogonadismo que a população em geral e em teoria se beneficiariam com a regressão da evolução da doença se forem estabelecidos os reais papéis desses hormônios em regular a DMO e conseqüentemente, novos *screenings* e esquemas terapêuticos mais apropriados.

1.2 Hipóteses

Hipótese nula

Os níveis de vitamina D, esteroides sexuais, gonadotrofinas, prolactina e paratormônio não têm correlação à densidade mineral óssea de homens com síndrome lipodistrófica associada ao HIV.

Hipótese alternativa

Os níveis de vitamina D, esteroides sexuais, prolactina, gonadotrofinas e paratormônio estão relacionados à densidade mineral óssea de homens com síndrome lipodistrófica associada ao HIV.

1.3 Objetivos

OBJETIVO GERAL

Analisar a correlação entre os níveis de Vitamina D, esteroides sexuais e a densidade mineral óssea de pacientes do sexo masculino com síndrome lipodistrófica relacionada ao HIV.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar a prevalência de alterações de densidade mineral óssea, hipovitaminose D e hipogonadismo.
2. Correlacionar a vitamina D, esteroides sexuais, gonadotrofinas, paratormônio, prolactina e formas clínicas de lipodistrofia à densidade mineral óssea dos pacientes analisados.
3. Verificar a relação entre esquema antirretroviral e a densidade mineral óssea.

1.4 Justificativa

No Brasil, dados do Ministério da Saúde apontaram que entre 2003 e 2012 houve aumento em média de 37.446 casos de AIDS por ano, com tendência a aumento a cada ano. Além disso, apontou um total de 39.185 casos de AIDS notificados ao final de 2012, sendo que a região norte apresentou a segunda maior taxa de notificação, com 21 casos por 100.000 habitantes, com aumento de 92,7% no número de casos entre 2003 e 2012, evidenciando que essa síndrome ainda representa um grande problema de saúde pública. O Estado do Pará apresentou uma taxa de notificação de pouco menos de 20/100 mil habitantes. Por fim a cidade de Belém sozinha registrou sozinha 38,1 casos por 1000 habitantes, estando entre as maiores taxas dentre as capitais brasileiras (BRASIL, 2013).

Após a introdução da terapia antirretroviral (TARV) de alta potência (HAART), houve intensa mudança de perfil da doença com vários relatos apontando alterações anatômicas e endocrinometabólicas, com ascensão do risco cardiovascular. Dentre essas alterações, vem sendo descritos a perda de densidade mineral óssea, a hipovitaminose D e o hipogonadismo (BRASIL, 2009; DIEHL, 2008; SPINOLA-CASTRO et al, 2008; YAMANO, 2007).

A carência de estudos relacionados a este assunto revela a necessidade da realização de maior número de pesquisas, que permitam conhecer melhor as diferentes doenças relacionadas à infecção crônica do HIV.

Existem poucos estudos na literatura que abordam a influência de fatores de risco, especialmente hormonais na perda da densidade mineral óssea em pacientes com síndrome lipodistrófica associada ao HIV. Além disso, apesar dos estudos que abordam pacientes apenas soropositivos ao HIV existirem em maior quantidade, muitos trazem dados divergentes sobre quais fatores de risco realmente são determinantes à perda de DMO nesses pacientes. Outro fator que torna necessária a realização de estudos como esse é o fato de vários trabalhos defenderem que os fatores de risco para perda de DMO em pacientes HIV+ não são os mesmos de pacientes soronegativos ao vírus.

A relação direta de proporcionalidade encontrada entre os níveis de vitamina D e testosterona entre si quando um deles tem suplementação, a importância recém descoberta da influência do estradiol na manutenção da densidade mineral óssea, bem como de outros hormônios abordados neste estudo podem contribuir para o estabelecimento de novos protocolos de *screening* ou de tratamento envolvendo pacientes com síndrome lipodistrófica associada ao HIV, ou mesmo apenas portadores da infecção crônica pelo vírus. Isso pode desenvolver maneiras mais eficazes de abordar a perda de densidade mineral óssea, mas também pode influenciar condutas no hipogonadismo, na obesidade, no aumento do risco cardiovascular, na sarcopenia, dentre outras afecções, as quais são bem mais prevalentes em pacientes HIV+ em relação à população em geral. (SPINOLA-CASTRO et al, 2008; YAMANO, 2007; DIEHL et al., 2008; PILZ, 2010; SANTI et al., 2016).

2. Referencial teórico

A partir de 1996, com a introdução de nova classe de antirretrovirais (ARV), os inibidores de protease (IP), pacientes passaram a receber uma terapia mais potente e eficaz denominada *Highly Active AntiRetroviral Treatment* (HAART). Concomitantemente a introdução dos IP, foi observado o aparecimento de alterações na distribuição da gordura corporal, que posteriormente seria denominada de síndrome lipodistrófica associada ao HIV (ZAMBRINI, 2011).

As alterações corporais encontradas foram então descritas como a lipoatrofia, que consiste na redução da gordura em regiões periféricas, como face, nádegas, braços e pernas, podendo resultar em proeminência relativa de musculatura e circulação venosa. Há ainda a lipohipertrofia, que consiste no acúmulo de gordura na região abdominal, presença de gibosidade dorsal, ginecomastia nos homens e aumento de mamas em mulheres e acúmulo de gorduras em outros locais, como as regiões submentoniana e pubiana. Por fim, há a forma mista que associa as formas lipoatrófica e lipohipertrófica (BRASIL, 2009).

A síndrome lipodistrófica associada ao HIV envolve quadro clínico complexo, com diagnóstico essencialmente clínico, composto pelo relato do próprio paciente sobre alterações na distribuição da gordura corporal, tais como acúmulo de gordura em tronco, associado ou não à perda de gordura em face e membros, e pela observação dessas alterações após exame clínico. Ainda não há padronização na literatura sobre os critérios diagnósticos, o que acaba divergindo as casuísticas envolvendo a síndrome (DIEHL et al, 2008; ZAMBRINI, 2011).

Há ainda uma série de anormalidades bioquímicas, algumas bastante características da síndrome metabólica, como dislipidemia (hipertrigliceridemia e/ou hipercolesterolemia), alteração na homeostase da glicose (Diabetes Mellitus ou resistência à insulina, acidose láctica (pH < 7,35 e lactato sérico >5mmol/L), desmineralização óssea que pode envolver osteopenia ou osteoporose, disfunção gonadal. (SPINOLA-CASTRO et al, 2008; YAMANO, 2007, ZAMBRINI, 2011).

Os mecanismos exatos pelos quais os IPs e ITRN's provocam as alterações na gordura ainda não estão completamente elucidados. Atualmente, informações já coletadas sustentam a hipótese de que os ITRN's agem primariamente pela toxicidade

mitocondrial, sendo já conhecido que drogas desta classe inibem seletivamente o DNA mitocondrial. Além disso, se sabe que a disfunção mitocondrial promove o aumento de espécies reativas de oxigênio, redução da produção de ATP, o que pode provocar alterações oxidativas no metabolismo lipídico com lipotoxicidade, a qual já vem sendo relacionada com resistência a insulina, dislipidemia e outras alterações metabólicas. Já foi descoberto ainda que IP's como o Ritonavir e Nelfinavir promovem a inibição de fatores de diferenciação dos adipócitos como o PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activator receptor gama*), o que contribui para o remodelamento da gordura (ZAMBRINI, 2011).

As proteínas virais acessórias têm sido também relacionadas a lipodistrofia como a proteína Tat que promove aumento da sensibilidade dos receptores glicocorticoides e com isso desenvolve alterações de tecido gorduroso semelhante à síndrome cushingóide. Além disso, já foi descoberto que a severidade da infecção pelo HIV está relacionada ao aumento da prevalência da lipodistrofia, já que macrófagos infectados produzem citocinas inflamatórias como o TNF- α , o qual promove apoptose de adipócitos (ZAMBRINI, 2011).

Atualmente não existe nenhum tratamento definitivo para as alterações morfológicas promovidas pela lipodistrofia. Várias opções terapêuticas tem sido exploradas com diversos graus de sucesso, a fim de reduzir os danos causados pela lipodistrofia como mudanças do estilo de vida, redução de exposição as drogas (retardamento ao início da TARV ou modificação da TARV quando necessário, tratamentos farmacológicos tentando estabilizar as alterações metabólicas e o tratamento cirúrgico que acaba sendo a única alternativa para a correção das alterações morfológicas, já que são irreversíveis. O preenchimento com polimetimetacrilato é atualmente uma medida adotada (ZAMBRINI, 2011)

3. Metodologia

3.1 Avaliação ética:

O presente trabalho foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical (NMT/ICS/UFPA), conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisa envolvendo seres humanos, tendo sido aprovado em parecer de número 3.143.333 (ANEXO A). Os dados foram coletados após a autorização dos sujeitos da pesquisa por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – APÊNDICE B), após o esclarecimento dos objetivos, riscos e benefícios envolvidos. Está em anexo a este trabalho o termo de aceite do orientador (APÊNDICE C) e o termo de aceite da instituição (ANEXO D). Todas as informações de identificação foram e serão mantidas em sigilo em relação à sociedade, sendo estas somente identificadas pelos realizadores da pesquisa, trazendo a este trabalho o resultado mais fidedigno possível.

3.2 Caracterização do estudo

Foi realizado um estudo de método transversal-analítico através da coleta de dados de protocolo próprio (APÊNDICE A) além da realização de entrevistas, exame físico e exames laboratoriais dos pacientes selecionados para a pesquisa.

3.3 População, amostra e local do estudo

Foram admitidos pacientes procedentes do Ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Jean Bitar, portadores do vírus HIV e com diagnóstico prévio de síndrome lipodistrófica, atendidos desde o mês de março de 2018 até março de 2019. Trata-se de uma amostra por conveniência constituída de 36 pacientes ($N = 36$). O N alvo calculado pela fórmula abaixo, considerando o nível de confiança de 90%, a margem de erro de 10% e a prevalência esperada de 12,5%, sendo esta a prevalência de osteoporose derivada de projeto piloto realizado previamente no mesmo ambulatório.

$$N = \frac{(1,96)^2 \times P(1 - P)}{\alpha^2}$$

α = Erro padrão

N = Número de pacientes necessários à amostra

P = Prevalência esperada

Segundo informações do PH-HUJBB, o Ambulatório de Lipodistrofia é responsável pelo atendimento dos pacientes portadores de Síndrome Lipodistrófica do HIV e atende pacientes advindos da Unidade de Referência Especializada em Doenças Infecciosas Parasitárias Especiais (UREDIFE), da CASA DIA e do Serviço de Atendimento Especializado (SAE) do HUJBB.

3.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes do sexo masculino, de idade a partir de 18 anos, portadores de síndrome lipodistrófica do HIV, atendidos no Ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Jean Bitar no período de março de 2018 a março de 2019 que aceitem participar da pesquisa.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes de idade inferior a 20 anos, mulheres, portadores de neoplasias malignas e os que realizaram cirurgia bariátrica, pois os tais podem ter diferentes níveis hormonais, levando a falsos resultados dentro da amostra.

3.6 Variáveis do estudo obtidas por entrevista

Foram coletadas variáveis de identificação dos pacientes e socioeconômicas, sendo estas: o número de registro hospitalar, procedência, idade e escolaridade. As variáveis clínicas coletadas foram: número de anos desde o diagnóstico do HIV; esquema de medicação antirretroviral atual; anos de utilização de medicação antirretroviral, etilismo, tabagismo, uso crônico de glicocorticoides sistêmicos (3 meses ou mais) e uso continuado de anticonvulsivantes.

Por fim, ainda como variável clínica foram colocadas as formas clínicas da síndrome lipodistrófica. Para isso, os pacientes foram examinados clinicamente e ainda questionados quanto a alterações subjetivas da distribuição da gordura corporal sendo então divididos em três grupos de manifestações de acordo com o descrito na literatura. Estas são a forma lipoatrófica, forma lipohipertrófica e forma mista (BRASIL, 2009).

3.7 Medidas antropométricas

- **Peso:** Foi verificado através de balança antropométrica previamente calibrada. Os indivíduos eram posicionados de pé, no centro da base da balança, descalços e com roupas leves (SISTEMA DE VIGILÂNCIA ALIMENTAR E NUTRICIONAL - SISVAN, 2004).
- **Estatura:** os indivíduos foram medidos em pé, descalços, com calcanhares juntos, costas retas, braços estendidos ao lado do corpo e cabeça posicionada em um ângulo de 90° com o pescoço (SISVAN, 2004);
- **Índice de Massa Corpórea (IMC):** para este cálculo, foi considerado o método da Organização Mundial de Saúde, (OMS, 1998; apud BRASIL, 2006) dividindo-se o peso do paciente em quilogramas pelo quadrado da altura em metros, considerando para análise, valores de referência internacionalmente difundidos (OMS, 1998; apud BRASIL, 2006).
- **Medida da circunferência abdominal:** foi realizada através do menor diâmetro entre a última costela e a crista ilíaca, estando o indivíduo de pé em expiração.

3.8 Variáveis Laboratoriais

Exames laboratoriais de sangue foram solicitados no hospital Jean Bitar, pela equipe de pesquisa, para cada paciente, visando avaliar os níveis séricos das gonadotrofinas FSH (Método: Quimioluminescência. VR: Homens: :1,5 a 12,4 mUI/ml) e LH (Método: Quimioluminescência. VR Homens: 2 a 12 mUI/ml).

Foram dosados também os valores séricos dos esteroides sexuais testosterona total (Método: Quimioluminescência) e testosterona Livre (Método: Quimioluminescência) de preferência no início da manhã. Para o diagnóstico de hipogonadismo, atualmente há certa divergência na literatura, mas já é bastante difundido que a testosterona livre seja o padrão ouro para esta análise. Para BAHSIN et al. (2010), o diagnóstico de hipogonadismo se confirma em dois valores < 300 ng/dl, na população em geral. Entretanto, em pacientes HIV+, os níveis de SHBG podem estar elevados ao ponto de superestimar a testosterona total. Por isso, se recomenda a dosagem de testosterona livre, decidindo o diagnóstico pelo achado de <50 pg/ml ou menor que o valor de referência do laboratório. Foram realizadas análises em que os indivíduos do estudo serão separados em positivos ou negativos para o hipogonadismo, comparando-os às demais variáveis analisadas.

Serão dosados nos pacientes os níveis de estradiol (VR em homens de 10-60 pg/ml). Em estudo de Santi et al (2015), valores deste hormônio acima de 27pg/ml tiveram DMO significativamente preservada em relação aos que apresentaram valores inferiores. A prolactina sérica também foi aferida adotando o valor de referência entre 4,04-15,2 ng/ml e, por fim, foram obtidos os valores de paratormônio (VR= 10-65 pg/dl).

Para avaliação da hipovitaminose D, o 25(OH)Vitamina D (calcidiol) é o metabólito mais abundante e o melhor indicador. No estudo, os valores de referência de 25(OH)Vitamina D seguiram as recomendações da sociedade brasileira de endocrinologia, a qual recomenda que os indivíduos, para terem melhores benefícios osteometabólicos como menor risco de fraturas, máxima absorção de cálcio e melhor correção de hiperparatireoidismo secundário tenham níveis séricos ≥ 30 ng/ml. Os indivíduos que estão entre 20-29 ng/ml são considerados como insuficientes e aqueles que tem < 20 ng/ml são considerados como deficientes (SBEM, 2014).

3.9 Análise da densidade mineral óssea

Foram realizados exames de densitometria mineral óssea (DMO) com técnica de absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA). As regiões analisadas envolveram o colo do fêmur e coluna lombar. O escores analisados dependerão da idade dos pacientes, para melhor encaixe em grupos de maior risco. Para os pacientes < 50 anos, será utilizado o escore Z, o qual compara os indivíduos analisados a adultos saudáveis de mesma idade e mesmo sexo. Para os pacientes > 50 anos, será utilizado o escore T, o qual compara os indivíduos analisados a jovens saudáveis do mesmo sexo. Os valores de referência para pacientes com idade de 50 anos ou mais estão de acordo com a última posição oficial da Sociedade internacional de densitometria clínica (ISCD) publicada em Shepherd (2015), a qual define:

- Abaixo do estimado para a faixa etária: Z-score $\leq -2,00$;
- Dentro do estimado para a faixa etária: Z-score $> -2,00$.

Para Shepherd (2015), os clássicos critérios da OMS publicados em 1994 ainda são os recomendados para a avaliação do escore T.

Quadro 1: Valores de referência para o T-score adotados no estudo.

CATEGORIA	ESCORE T
Normal	Até -1
Osteopenia	Entre -1 e -2,5
Osteoporose	Igual ou inferior a -2,5
Osteoporose estabelecida	Igual ou inferior a -2,5 associada a fratura por fragilidade óssea

Fonte: OMS, 2003.

Durante a realização das análises, os pacientes <50 anos que utilizaram o escore Z foram minoria. Portanto, para facilitar as análises, os pacientes classificados como abaixo do estimado para a faixa etária foram agrupados como portadores de osteoporose e os pacientes com valores dentro do estimado para a idade foram agrupados como normais. Foram construídas tabelas que envolvem tanto o agrupamento dos pacientes em normais, com osteopenia e com osteoporose, bem como tabelas que abordam pacientes com osteoporose e sem osteoporose, para dinamizar as análises. Quando o escore T em si se tornou objeto de análise nas tabelas, os valores absolutos de escore Z obtidos no estudo foram colocados como escores T.

3.10 Análise dos dados

A análise, organização e tabulação dos dados da pesquisa foram feitas pelo programa Excel 2016[®] e pelo programa BioEstat 5.0[®] com elaboração de tabelas de contingência e estatística pertinente. Estabelecer-se-á em 0.05 (5%) o nível de rejeição da hipótese de nulidade (valor de $p < 0,05$). Os dados foram primeiramente analisados pelo teste de Lilliefors, definindo-os como seguidores da curva de normalidade ou paramétricos se $p \geq 0,05$, ou como não paramétricos se $p < 0,05$. Posteriormente então foram escolhidos os testes utilizados para analisarem de fato os dados. Para as tabelas com dados quantitativos, o teste ANOVA foi utilizado para os dados paramétricos e o Kruskal-Wallis para dados não paramétricos. Para dados qualitativos, realizados no estudo em tabelas de contingência 2 x 3, foi utilizado teste G, considerando que sempre houve valor ≤ 5 nas tabelas. Para saber quais variáveis independentemente se associaram mais a variável escore T, foi realizada regressão linear múltipla, utilizando o programa Epiinfo 5.0[®] com todas as variáveis quantitativas do estudo.

4. Resultados

Nesta pesquisa, foi incluído um total de 36 pacientes atendidos regularmente no ambulatório de Lipodistrofia. Do total de pacientes, 5 apresentaram osteoporose em pelo menos uma das localidades analisadas, resultando em uma prevalência geral de 14,0%. Outros 16 pacientes apresentaram osteopenia, com prevalência de 44,4 %. Os demais 41,6% não apresentaram alteração de densidade mineral óssea. Considerando apenas a coluna lombar, 5 pacientes apresentaram osteoporose, 11 osteopenia e os 20 demais não apresentaram alteração de densidade mineral óssea. Quanto ao colo femoral, apenas 2 mostraram osteoporose, 14 são osteopênicos e 15 pacientes são normais. As prevalências são detalhadas na tabela 1.

Considerando apenas os pacientes com osteoporose, 2 apresentaram osteoporose em colo do fêmur e coluna lombar, enquanto os 3 restantes, apenas em coluna lombar, o que corresponde a prevalência de 5,5% de osteoporose concomitante nos dois locais analisados

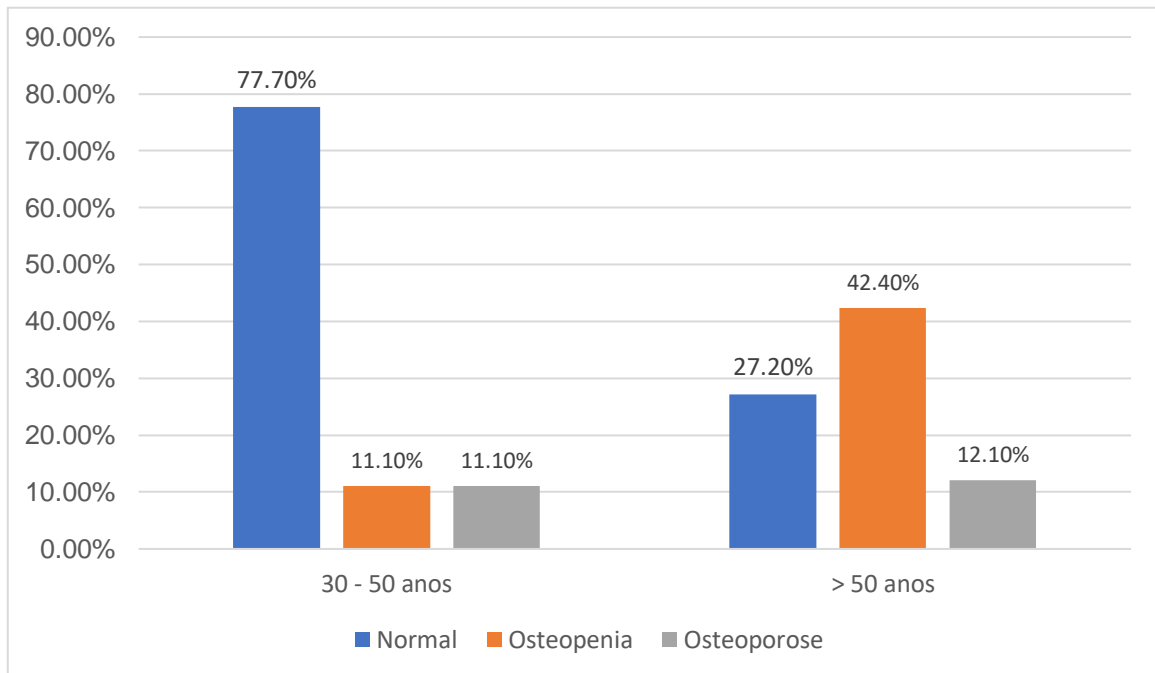
TABELA 1 - Frequência de alterações de densidade mineral óssea por região óssea em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

	Coluna Lombar	Colo Femoral	Geral
Normal	20 (55,5%)	20 (55,7%)	15 (41,6%)
Osteopenia	11 (30,5%)	14 (38,8%)	16 (44,4%)
Osteoporose	5 (14%)	2 (5,5%)	5 (14%)
Total	36 (100%)	36 (100%)	36 (100%)

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Analisando a prevalência de alterações clínicas ósseas de acordo com a faixa etária e considerando que a idade dos pacientes do estudo varia de 34 a 74 anos, o grupo dos pacientes com mais de 50 anos apresentaram prevalências de osteopenia e osteoporose maiores que os pacientes entre 30 a 50 anos, como é mostrado no gráfico 1.

GRÁFICO 1 - Prevalências de alterações de DMO por faixas etárias em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Correlacionando a idade ao escore T, observa-se que há tendência, mas não associação estatística significativa, quando realizado teste de correlação linear de Spearman, o qual obteve $r_s = -0.32$ e $p = 0.052$.

A tabela 2 apresenta as médias de idade dos pacientes de acordo com a classificação densitométrica. Ao comparar as médias absolutas, obteve-se que os valores são progressivos, na medida em que se piora a classificação clínica densitométrica. Entretanto, a diferença não foi suficiente para determinar correlação estatística significativa.

TABELA 2 - Idades por forma clínica de alteração densitométrica em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

	Normal	Osteopenia	Osteoporose
IDADE	53,0 ± 6,2*	57,5 ± 9,1*	58,0 ± 8,6*

Fonte: protocolo de pesquisa.

*ANOVA: $p=0.24$ (Media ± Desvio padrão)

Analisando os hábitos de vida, observa-se que pacientes que fumam estão em maioria dentre os pacientes com alteração de densidade mineral óssea, quando se analisam valores absolutos. Entretanto, não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) quando comparados por teste G. Quanto ao etilismo, a distribuição de pacientes é bastante homogênea entre os grupos de alteração densitométrica e não houve também diferença estatística significativa, conforme especificado na Tabela 3.

TABELA 3 – Hábitos de vida e alteração de DMO em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

Hábitos de vida	NORMAL (N/%)	OSTEOPENIA (N/%)	OSTEOPOROSE (N/%)	
Tabagismo				
Sim	5 (37.5%)	10 (60.0%)	3 (60%)	Teste G $p = 0,57$
Não	10 (62.5%)	6 (40.0%)	2 (40%)	
Total	15 (100%)	16 (100%)	5 (100%)	
Etilismo				
Sim	12 (80%)	12 (75%)	3 (60.0%)	Teste G $p = 0,68$
Não	3 (20%)	4 (25%)	2 (40.0%)	
Total	15 (100%)	16 (100%)	5 (100%)	

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Relacionando a escolaridade às formas clínicas de alteração de densidade óssea, nota-se que não há correção estatística entre a densidade mineral óssea e a escolaridade no estudo (Tabela 4).

TABELA 4 – Alterações de densidade mineral óssea por escolaridade em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

Escolaridade	NORMAL (N/%)	OSTEOPENIA (N/%)	OSTEOPOROSE (N/%)	
Fundamental	7 (43,8%)	6 (40%)	2 (40%)	Teste G p = 0.7151
Médio	7 (43,8%)	6 (40.0%)	3 (60%)	
Superior	2 (12,4%)	3 (20%)	0 (0%)	
Total	16 (100%)	15 (100%)	5 (100%)	

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Relacionando o tempo de tratamento antirretroviral com os escores T, observa-se apenas tendência, mas não há correlação estatística significativa ao realizar correlação de Spearman. Obteve-se $r_s = -0.29$ e $p = 0.07$. Entretanto, utilizando a mesma correlação quanto ao tempo de diagnóstico, considerando-se que muitos pacientes deram início a TARV anos após o diagnóstico, houve correlação estatística significativa com $r_s = -0.47$ e $p < 0.05$.

Ao se colocar em análise o índice de massa corporal e a densidade mineral óssea, é possível observar que não há correlação estatística significativa. A correlação de Spearman aponta $r_s = 0.23$ e $p = 0,16$. Quando no lugar se coloca a medida da circunferência abdominal, observa-se o mesmo resultado quanto à significância estatística, com $r_s = 0.03$ e $p = 0.84$.

A tabela 5 aponta a comparação de médias de tempos de terapia antirretroviral e do tempo de diagnóstico por forma clínica de alteração densitométrica. Os resultados apontam que terapias mais prolongadas estão estatisticamente associadas a mais quadros de osteopenia e osteoporose. Quanto ao tempo de diagnóstico, as maiores médias foram encontradas em pacientes osteopênicos e com osteoporose, entretanto o valor p apontou que não há diferença estatística significativa entre os grupos.

TABELA 5 – Tempos de TARV e de diagnóstico por formas de alteração densitométrica em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

	Normal (Média/Desvio)	Osteopenia (Média/Desvio)	Osteoporose
Tempo de diagnóstico	11,3 ± 6,3*	15,4 ± 7,7*	17,4 ± 2,7*
Tempo de TARV	11,4 ± 6,3**	17,8 ± 9,0**	20,6 ± 5,4**

* ANOVA: p valor = 0,12 (Média ± Desvio padrão).

**ANOVA + Teste T (LSD): p valor = 0,02. Comparação de grupos: Normal e Osteopenia (p = 0,02); grupos Normal e osteoporose (p=0,02); Osteopenia e Osteoporose (p>0.05) (Média ± Desvio padrão).

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A tabela 6 ilustra a comparação de médias de IMC e medianas da circunferência abdominal dos pacientes com a forma clínica de alteração densitométrica. Quanto ao IMC, não houve diferença estatística significativa entre as médias. Além disso, também não houve valor p significativo envolvendo a comparação das medianas de circunferência abdominal.

TABELA 6 – IMC e circunferência abdominal por alterações densitométricas em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

	Normal	Osteopenia	Osteoporose
IMC	27,3 ± 4,3*	24,9 ± 2,7*	24,3 ± 3,6*
Circunferência abdominal	90 ± 12,5**	85 ± 7,7**	88 ± 19,0**

*ANOVA: p=0.12 (Média ± Desvio padrão)

** Kruskal-Wallis: p = 0,65 (Mediana ± Desvio interquartilico)

Fonte: Protocolo de pesquisa.

TABELA 7 – Uso crônico de corticoides e anticonvulsivantes e alterações de DMO em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

Medicamentos	NORMAL (N/%)	OSTEOPENIA (N/%)	OSTEOPOROSE (N/%)	
Corticoides				
Sim	3 (20%)	2 (12,5%)	0 (0%)	Teste G
Não	12 (80%)	14 (87,5%)	5 (100%)	p = 0,37
Total	15 (100%)	16 (100%)	5 (100%)	
Anticonvulsivantes				
Sim	1 (6%)	1 (6%)	1 (20%)	Teste G
Não	14 (94 %)	15 (94%)	4 (80.0%)	p = 0,66
Total	15 (100%)	16 (100%)	5 (100%)	

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A tabela 7 apresenta a relação entre uso de anticonvulsivantes ou de corticoides no estudo com a forma clínica de alteração de densidade óssea, não se obtendo associação estatística significativa.

Quanto à forma clínica da lipodistrofia, 27.8% dos pacientes apresentaram a forma lipoatrófica e 72.2% dos pacientes apresentaram a forma mista. Nesta casuística, a forma lipohipertrófica não foi encontrada. A tabela 8 expressa a relação entre a forma clínica de alteração de densidade mineral óssea e a de lipodistrofia. Observou-se maior percentual de osteoporose entre os pacientes da forma mista. Já os pacientes osteopênicos, tiveram maior percentual dentre os que apresentaram a forma lipoatrófica. Não há diferença estatística significativa entre os grupos.

TABELA 8 – Correlação entre formas clínicas de alteração óssea e de lipodistrofia em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

Forma clínica de lipodistrofia	NORMAL (N/%)	OSTEOPENIA (N/%)	OSTEOPOROSE (N/%)	Total
Lipoatrófica	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)	10 (27.8%)
Mista	12 (46.2%)	10 (38.5%)	4 (15.4%)	26 (72.2%)
Total	16	15	5	36 (100%)

Teste G: $p = 0.7999$

Fonte: protocolo de pesquisa

Quando se relaciona a forma clínica da lipodistrofia diretamente ao escore T, a ausência de correlação estatística entre os grupos permanece, como visto na tabela 9.

TABELA 9 – Correlação entre forma clínica de lipodistrofia e escore T de pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

Forma Lipodistrofia	MISTA	LIPOATRÓFICA	ANOVA
T-score	-1.31 ± 1.11	-1.79 ± 1.17	$p = 0.2647$

* Média ± Desvio padrão.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Analisando os níveis de vitamina D conforme a tabela 10, observou-se que a maioria dos pacientes da amostra está com os níveis desejáveis de vitamina D.

TABELA 10 – Classificação dos níveis de vitamina D em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

Vitamina D	Deficiente (<20ng/ml)	Insuficiente (20-30ng/ml)	Desejável (≥ 30 ng/ml)	Total
(N/%)	6 (16.6%)	10 (27.7%)	20 (55.7%)	36 (100%)

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Correlacionando os níveis de vitamina D às formas clínicas de alteração densitométrica conforme a tabela 11, obtêm-se que não há diferença estatística significativa entre os grupos.

Na mesma tabela, quando comparadas as médias de valores de testosterona livre por forma clínica de alteração densitométrica, é possível verificar que não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

A relação entre os níveis de prolactina e de PTH com a classificação densitométrica, também realizadas na tabela 11, ocorreu por meio da aplicação de teste não paramétrico que apontou ausência de correlação estatisticamente significativa.

Ao se relacionar o estradiol à forma de alteração densitométrica, se obteve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes normais e osteopênicos, bem como entre normais e com osteoporose, por meio de teste paramétrico, conforme a tabela 11. Ao se analisar as médias, se percebe que as menores médias foram obtidas nos pacientes osteopênicos e com osteoporose, sendo a menor média encontrada neste último grupo.

Quanto aos hormônios FSH e LH, a tabela 11 mostra ausência de diferença estatística significativa entre valores de FSH, bem como de LH em relação às diferentes classificações clínicas de alteração de densidade mineral óssea. Quanto aos valores absolutos, os maiores níveis de FSH estão entre os pacientes osteoporóticos. Já em relação ao LH, ocorreu o oposto.

Tabela 11 – Correlação entre hormônios e forma clínica de alteração densitométrica em pacientes com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

Hormônio	NORMAL	OSTEOPENIA	OSTEOPOROSE	p valor
Vitamina D	27,1 ± 11.4	32.8 ± 12.1	33.1 ± 5.5	0.16**
Testosterona Livre	85.0 ± 42.4	60.5 ± 26.5	70.1 ± 32.2	0.16*
PTH	29.9 ± 17.9	29.3 ± 13.2	30.9 ± 12.5	0.98*
Prolactina	11.2 ± 4.67	10.3 ± 10.0	7.9 ± 0.9	0.43**
Estradiol	24.9 ± 12.5	14.42 ± 8.7	10.2 ± 2.4	<0.05***
FSH	6.20 ± 5.8	6.9 ± 6.2	10.2 ± 5.6	0.15**
LH	8.1 ± 4.0	8.9 ± 4.1	6.5 ± 2.3	0,51*

* ANOVA. Valores expostos em Média ± Desvio padrão.

** KRUSKAL-WALLIS. Valores expostos em Mediana ± Desvio interquartilico.

*** ANOVA + TESTE T (LSD). Valores expostos em Média ± Desvio padrão. Comparação entre grupos: Normal e Osteopenia obteve p valor < 0,05; Normal e Osteoporose, p valor < 0,01; Osteopenia e osteoporose, p valor = 0,2.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A tabela 12 abaixo compara as médias ou medianas dos valores de hormônios obtidos no estudo com os pacientes divididos em portadores ou não de osteoporose. Nela é possível observar que o estradiol mantém diferença estatística significativa entre os grupos. Interessante ressaltar também que comparando valores de FSH, quase fora atingido p valor significativo. Demais hormônios repetem os resultados.

Tabela 12 – Comparação de níveis hormonais entre pacientes com e sem osteoporose portadores de síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

Hormônio (N/%)	Sem Osteoporose	Com Osteoporose	p-valor
Vitamina D	30.3 ± 16.2	33.1 ± 5.5	0.18**
Testosterona Livre	72.3 ± 36.7	70.1 ± 32.2	0.89*
PTH	29.6 ± 15.1	30.9 ± 12.5	0.85*
Prolactina	11.2 ± 6.1	7.9 ± 0.9	0,20**
Estradiol	14.4 ± 12.5	10.2 ± 2.4	<0.05***
FSH	6.7 ± 6.3	10.2 ± 5.6	0.05**
LH	8.5 ± 4.0	6.5 ± 2.3	0.29*

*ANOVA. Valores expostos em Média ± desvio padrão.

** Kruskal-Wallis. Valores expostos em Mediana ± desvio interquartilico.

*** ANOVA + TESTE T (LSD). Valores expostos em Média ± Desvio padrão.

Fonte: protocolo de pesquisa.

Em relação ao hipogonadismo, notou-se que 27,7% (N=10) dos pacientes do estudo apresentaram testosterona livre inferior a 50 pg/ml, se enquadrando neste diagnóstico. Destes pacientes, considerável maioria apresentara valores normais ou baixos de FSH e LH. Isto indica predominância de portadores de hipogonadismo hipogonadotrófico. A Tabela 13 ilustra estes resultados com detalhes.

Tabela 13 – Comparação entre níveis de Gonadotrofinas por pacientes hipogonádicos e não hipogonádicos, portadores de síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

Hipogonadismo (TL<50pg/ml)	FSH e/ou LH elevados (Hipergonadotófico)	FSH e LH Normais ou Baixos (Hipogonadotófico)
N = 10	3 (30%)	7 (70%)

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Ao se relacionar a classe de antirretroviral utilizada pelos pacientes e a classificação clínica densitométrica, a tabela 14 ilustra que apenas um paciente da casuística não fazia o uso de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos. Dos pacientes osteoporóticos, a maioria fazia o uso de INTR e/ou de inibidores da protease. A maior porcentagem de osteoporóticos envolveu os pacientes usuários de inibidores da protease. Quanto aos pacientes com densitometria normal, a maioria dos pacientes fazia uso de INTR e em segundo lugar vieram os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos. A realização do teste G apontou ausência de correlação estatística significativa entre os grupos.

Tabela 14 – Classe de antirretrovirais e formas clínicas de alteração densitométrica em portadores de síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

Classe de Antirretroviral	NORMAL N (%)	OSTEOPENIA N (%)	OSTEOPOROSE N (%)	Total
INTR	15 (42,8%)	16 (45,7%)	4 (11,5%)	35 (100%)
INNTR	9 (47,3%)	8 (42,1%)	2 (10,6%)	19 (100%)
IP	7 (36,8%)	8 (42,1%)	4 (21,1%)	19 (100%)
II	1 (33%)	2 (66%)	0 (0%)	3 (100%)

TESTE G: p valor = 0.87.

Fonte: protocolo de pesquisa.

A tabela 15 mostra a comparação de médias de escores T provenientes das densitometrias ósseas de pacientes classificados de acordo com a classe de

antirretroviral utilizada. A realização de teste ANOVA não demonstrou diferença estatística significativa entre os grupos.

Tabela 15 – Médias de escores T por antirretroviral utilizado em portadores de síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.

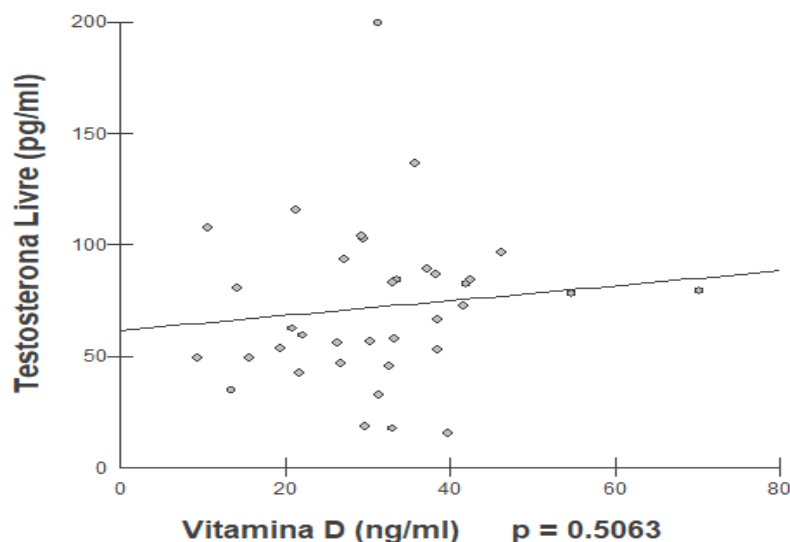
INTR (Média ± DP)	INNTR (Média ± DP)	IP (Média ± DP)	II (Média ± DP)
-1,45 ± 1,15*	-1,32 ± 0,8*	-1,59 ± 1,38*	-0,95 ± 1,75*

*ANOVA. p valor = 0,75. Valores expressos em Média ± desvio padrão.

Fonte: Protocolo de pesquisa

Ao se relacionar os níveis de testosterona livre e vitamina D, a correlação linear de Pearson apontou ausência de correlação estatística entre os valores obtidos. O gráfico 2 mostra a dispersão dos valores, onde também é possível ver é uma relação direta de proporcionalidade, na qual os níveis de testosterona aumentam juntos aos de vitamina D ($r = 0,11$).

Gráfico 2 – Correlação de valores de Vitamina D e Testosterona Livre em pacientes portadores de síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral. Belém, Pará, 2019.



Fonte: Protocolo de pesquisa.

A tabela 16 evidencia a associação entre o escore T e todas as variáveis quantitativas mediante regressão linear múltipla. Obteve-se que das variáveis independentes, a única que obteve associação estatística significativa foi o estradiol.

O IMC apresentou tendência à associação, mas sem valor p significativo. Estas duas variáveis com associação mais forte apresentaram relação direta de proporcionalidade com o escore T pela positividade do coeficiente.

TABELA 16 – Regressão linear múltipla entre a variável T-score e as demais variáveis quantitativas do estudo. Belém, Pará, 2019.

Osteoporose	Coefficiente	p valor
Idade	-0.037	0.162910
Tempo de TARV	0.042	0.429941
Tempo de Diagnóstico	-0.053	0.236638
IMC	<u>0.145</u>	<u>0.085950</u>
Circunferência abdominal	-0.021	0.497559
Vitamina D	-0.007	0.655475
FSH	0.015	0.649394
LH	0.037	0.611639
Testosterona Livre	0.007	0.196821
PTH	-0.005	0.774989
Prolactina	0.007	0.530085
Estradiol	<u>0.037</u>	<u>0.020096</u>

Fonte: protocolo de pesquisa.

5. Discussão

Em relação à prevalência de alterações do metabolismo ósseo em pacientes com lipodistrofia associada ao HIV, este estudo apontou prevalência de osteoporose em 14,0% dos pacientes, enquanto 44,4% apresentaram osteopenia. Isto está de acordo com os resultados apresentados na revisão de Ashby, Goldmeier e Nejal (2014) que apontou vários estudos com prevalências que variam desde 22% a 71% em relação à osteopenia e de 3% a 33% em relação à osteoporose em pacientes HIV+. Além disso, as prevalências do atual estudo estão superiores às encontradas na população masculina soronegativa. Segundo a revisão de Loures et al. (2017) que considerou homens saudáveis acima de 50 anos, 2% a 8% tinham osteoporose e 33% a 47% se mostraram osteopênicos.

Em estudo realizado por Casado et al. (2014), analisando a DMO apenas em colo femoral em ambos os sexos, obteve-se prevalência de osteopenia de 38% e de osteoporose de 6% nos pacientes. Resultados quase idênticos aos obtidos neste estudo, os quais foram 38,8% de osteopenia e 5,5 % de osteoporose. Quando analisada prevalência de osteopenia e osteoporose em relação à coluna lombar, o atual estudo obteve valores, respectivamente de 30,5% e 14%. Comparando a estudo de Escota et al. (2016) que analisou a coluna lombar em ambos os sexos, a prevalência de osteopenia foi menor, pois lá os autores encontraram 46% de prevalência de osteopenia. O mesmo não ocorreu quanto à osteoporose, pois os autores obtiveram apenas 8% de prevalência.

Indubitavelmente, pacientes HIV+, usuários da TARV apresentam redução de densidade mineral óssea em relação a pacientes saudáveis. Vários fatores vêm sendo estudados associados à esta condição como baixos níveis de testosterona ou estrogênios, hipovitaminose D, uso de glicocorticoides, mal absorção intestinal, uso de tabaco bem como opiáceos, etilismo, Baixo NADIR de CD4+, resistência à insulina, hiperlactatemia, lipodistrofia, dentre outros (CASADO et al., 2014).

Com relação à idade, este estudo obteve ausência de correlação estatística ao comparar médias de idade por grupo de alteração densitométrica óssea, com p valor de 0,29 por teste ANOVA. Estes resultados concordam do obtido por Cazanave et al. (2008), que obteve p valor de 0,07 ao realizar comparações de medianas de idade em

pacientes homens HIV+, sem alterações de DMO, bem como em osteopênicos e com osteoporose. O estudo de Cazanave, entretanto, ao analisar a população feminina, comparando as medianas de idade por alteração clínica densitométrica, obteve associação estatística significativa ($p=0,003$). Na literatura, como afirma Aydin et al. (2013), a idade já é tida em pacientes normais e HIV+ como sendo um fator de risco bem estabelecido. Entretanto no de estudo de Aydin bem como no atual estudo, obteve-se ausência de correlação estatística significativa entre idade e forma clínica de alteração densitométrica. Isso poderia ser explicado pela idade funcionar como um fator de confusão, muito comum a muitas variáveis endocrinológicas em pacientes HIV pela incorporação de novos fatores de risco para perda de massa óssea. Outro fator que poderia explicar tais controvérsias seria o fato de vários estudos prévios trabalharem com homens e mulheres juntos, não considerando o perfil hormonal diferente das mulheres, que já passam por processo natural de desmineralização óssea associado ao hipoestrogenismo da pós-menopausa.

Com relação aos hábitos de vida, os resultados apontam para o oposto ao que infere em relação a pacientes soronegativos. O tabagismo neste estudo obteve ausência de correlação estatística significativa quando comparados o uso e o não uso por forma clínica de alteração densitométrica, com p valor de 0,57. Este resultado ratifica o afirmado por Cazanave et al. (2008) que ao analisar homens HIV +, obteve p valor de 0.84 ao fazer a mesma comparação em seus 133 homens analisados. Em relação ao etilismo, estudo de Aydin et al. (2013) que apresentou 84% de homens na amostra, também mostrou ausência de correlação estatística significativa entre o uso ou não de tabaco por forma clínica de alteração densitométrica, com p valor de 0,81, estando de acordo com o obtido no atual estudo, já que o p valor obtido aqui foi de 0,68.

Quanto ao tempo de tratamento, houve ausência de correlação estatística significativa entre os grupos de pacientes por forma clínica densitométrica óssea. Entretanto, o atual estudo discorda dos resultados obtidos por Aydin et al (2013) que obteve associação estatística significativa entre o tempo de terapia antirretroviral e a variável osteopenia, bem como osteoporose. Em contrapartida, os dados do atual estudo estão de acordo com a análise transversal feita por estudo fundado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), de autoria de Escota et al. (2016)

que obteve ausência de correlação estatística significativa entre tempo de TARV e forma clínica de alteração densitométrica. Entretanto, este mesmo estudo do CDC fez análise coorte que apontou que após 4 anos de seguimento, 31% dos pacientes tiveram perda de DMO $\geq 5\%$, o que equivaleria, segundo os autores, a 1 ano de uso de corticoides, mas que, não obstante, não foi suficiente para mudar a proporção osteopenia/osteoporose. Já em relação ao tempo de diagnóstico, obteve-se no atual estudo, diferença estatística significativa entre os pacientes sem alterações de DMO e osteopênicos, bem como entre os sem alteração de DMO e com osteoporose. Este resultado é semelhante ao obtido por Escota et al (2016), pois os autores encontraram associação significativa entre o grupo de pacientes sem alterações de DMO e o grupo dos com osteoporose.

Em relação ao uso de corticoides, o atual estudo obteve ausência de relação estatística significativa entre história de mais de 3 meses de uso da medicação e as formas clínicas de alteração densitométrica. Isto está em desacordo com o afirmado por Casado et al. (2014), pois o uso de glicocorticoides é tido como um fator de risco muito associado ao HIV em várias análises prévias.

Quanto ao índice de massa corporal, este estudo obteve ausência de correlação estatística significativa ($p=0,12$) quando comparadas médias de IMC entre os grupos de alteração densitométrica dos ossos. Isto está em desacordo ao obtido no estudo de Escota et al. (2016), pois os autores encontraram p valor $\leq 0,05$ quando comparadas médias de IMC entre pacientes sem alteração de DMO e osteopênicos, bem como pacientes sem alteração de DMO e com osteoporose. Entretanto os resultados do atual estudo estão de acordo com os obtidos com Aydin et al (2013), que realizou a mesma análise do estudo atual, sendo que com 126 pacientes de ambos os sexos, na qual apontou ausência de diferença estatística significativa entre os grupos. Nesta mesma análise liderada por Aydin, foi afirmado que muitos estudos apontam relação significativa entre o baixo IMC e baixa DMO. Entretanto, por lá, dos 126 pacientes analisados, 45 (37,6%) eram portadores de AIDS e apesar do fato, apenas um deles tinha baixo IMC.

A literatura tem se mostrado controversa em relação a associação entre lipodistrofia e a densidade mineral óssea. Tem sido sugerido na literatura que pode haver alguma relação entre a densidade mineral óssea e a distribuição de gordura

corporal em virtude dos adipócitos e osteoblastos serem originados de um mesmo precursor. Huang et al. (2001 apud AMIEL et al., 2009) em seu estudo com 41 pacientes HIV+ observou diferença significativa ao comparar a DMO em pacientes com lipodistrofia em relação àqueles sem lipodistrofia com a tomografia computadorizada quantitativa e destacou que a gordura visceral abdominal seria um preditor negativo à DMO. Entretanto, outros estudos como o de Tebas et al. (2000 apud AMIEL et al, 2009), não conseguiram estabelecer quaisquer relações entre a DMO de pacientes HIV+ e a ocorrência ou não de lipodistrofia. A maioria dos estudos envolvendo pacientes HIV+ com lipodistrofia associa a densidade mineral óssea à parâmetros absolutos quantitativos da gordura corporal por região. Nenhum, entretanto, ainda correlacionou as 3 formas clínicas da lipodistrofia à densidade óssea ou à forma clínica de alteração densitométrica. O atual estudo aborda essas variáveis e mostra ausência de correlação estatística entre a forma clínica de lipodistrofia tanto em relação à forma clínica de alteração de densidade óssea como também ao escore T. O atual estudo aponta ainda a ausência de correlação estatística entre as medidas de circunferência abdominal e a densidade mineral óssea. Tal fato fala contra os achados de Huang et al. (2001) e de Brown et al. (2004), os quais disseram haver correlação inversa entre adiposidade central e densidade mineral óssea.

Quanto aos níveis de vitamina D, já é bem documentado na literatura que há maiores prevalências de hipovitaminose em relação a população soronegativa, o que se deve a fatores diretos da infecção viral e a efeitos adversos da TARV (CONRADO et al., 2010; AYDIN et al., 2013). Entretanto, o atual estudo apresenta prevalências bastante reduzidas de pacientes com hipovitaminose em relação a outros estudos. A prevalência de pacientes com níveis insuficientes de vitamina D (<20ng/dl) foi de 16.5%, muito inferior a marca dos 86% de pacientes do estudo de Aparicio et al. (2006) que analisou homens espanhóis HIV+ e dos 58.1% de Van Den Bout-Van Den Beukel et al, (2008) que analisou ambos os sexos na Holanda. Este estudo é prejudicado nesta análise já que boa parte dos pacientes já acompanha no ambulatório por anos e já fazem suplementação da vitamina. Além disso, a região Amazônica apresenta ângulos de incidência solar distintos em relação à Europa, o que prejudica a comparação.

Quando comparadas medianas de níveis de vitamina D em relação à forma clínica de alteração densitométrica óssea, obteve-se no atual estudo ausência de correlação estatística significativa. O mesmo resultado foi obtido por estudo encomendado pelo CDC e liderado por Escota et al. (2016) o qual envolveu 653 pacientes de ambos os sexos. Aydin et al. (2013) ao analisar 126 pacientes HIV+, também obteve ausência de correlação estatística entre níveis de vitamina D e a forma clínica de alteração densitométrica pelo teste de Mantel-Haenzel. Como afirmado no estudo de Escota os resultados diferem de outros encontrados na literatura, já que a vitamina D já foi apontada como fator de risco independente em outros estudos como o de Guaraldi et al. (2006). Já é muito bem documentado na literatura em relação a pacientes soronegativos que a vitamina D age como o mais importante fator de regulação da homeostase do cálcio e da saúde óssea. Entretanto, no caso de pacientes HIV+, esta relação de causalidade ainda é controversa. O atual estudo sugere que outros fatores prevalecem sobre a vitamina D quando se trata de alterar a densidade mineral óssea. Novos estudos abordando maiores números de pacientes, com e sem suplementação prévia de Vitamina D e estudos que enfoquem na fisiopatologia da perda óssea nesses pacientes são necessários para elucidar melhor essa questão.

Outro aspecto relevante em relação à vitamina D é a ausência de correlação estatística com os níveis de testosterona livre que contradiz os achados do estudo de Wehr et al. (2010 apud Pilz et al., 2010), sugerindo que no paciente HIV+, há interferências virais ou da TARV sobre o metabolismo de tais hormônios que quebram ou pelo menos amenizam essa correlação vista em pacientes soronegativos analisados pelo último trabalho citado.

Quanto ao hipogonadismo, há diversos estudos apontando prevalências diferentes, devido a diferenças metodológicas como testes bioquímicos e valores de referência diferentes. Alguns autores como Bahsin et al. (2010) e Dobs et al. (1988 apud ASHBY, 2013) apontam níveis elevados de SHBG nos pacientes HIV+ e por isso, para evitar que esta globulina mascare baixos níveis de testosterona livre pelo aumento da testosterona total, o atual estudo envolveu apenas níveis de testosterona livre. A prevalência de hipogonadismo de 27,7% encontrada no estudo está dentro do percentual revisado por Ashby et al. (2013) que apontou prevalências entre 22% a

71%. Em relação à população em geral, contudo, a prevalência do atual estudo é bem superior, pois uma das principais análises em pacientes soronegativos o *Massachusetts Male Aging Study*, apontou prevalências de hipogonadismo entre 6% a 12% (ASHBY et al., 2013). Diversos estudos vêm apontando causas para essa deficiência de testosterona em pacientes HIV+, a exemplo da lipodistrofia. Esta frequentemente envolve o aumento da gordura visceral, o que pode causar aumento da aromatização periférica da testosterona em estradiol. Além disso, como o estradiol é mais potente que a testosterona para inibir a produção de FSH e LH no homem, pode haver menor estímulo testicular para a produção de testosterona. (ROCHIRA & GUARALDI, 2014; SANTI et al., 2016).

Comparando níveis de testosterona livre com a densidade mineral óssea, a ausência de correlação estatística encontrada no presente estudo corrobora o achado de várias análises prévias, como a de Santi et al., (2016) que envolveu 1204 pacientes homens, 70% deles portadores de síndrome lipodistrófica associada. Nesse estudo, foram testadas associações entre a DMO absoluta e a testosterona total. Outra análise importante com resultados concordantes seria a realizada por Escota et al. (2016) com 502 pacientes homens, a qual relacionou testosterona livre à forma clínica de alteração densitométrica óssea. As análises apresentadas sugerem que a fisiologia dos pacientes HIV+ difere dos soronegativos neste aspecto, já que baixos níveis de testosterona apresentam forte associação com o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose nos últimos.

Em relação ao estradiol, sua associação com a densidade mineral óssea no presente estudo mostrou ser a mais intensa de todos os hormônios analisados. Este resultado está de acordo ao obtido em grande análise feita por Santi et al. (2016). Os autores do estudo citado ainda apontaram por análise de curva ROC que o estradiol sérico >27pg/ml foi fator de proteção à densidade mineral óssea em homens HIV+. Outro aspecto interessante citado no estudo é que dos pacientes com hipogonadismo, apenas aqueles com baixos níveis de estradiol associados tiveram baixa densidade mineral óssea. A relação positiva do estradiol com o desenvolvimento e manutenção óssea em homens soronegativos é bem estabelecida na literatura e envolve provavelmente a mediação do metabolismo ósseo por ativação dos receptores ER α locais. Estudos apontam até mesmo que inibidores da aromatase em pacientes idosos

causam aumento da reabsorção óssea e redução de marcadores de formação óssea. (OHLSSON & VANDENPUT, 2009). Tais aspectos podem influenciar também na fisiopatologia da perda de densidade óssea no paciente HIV+ de alguma maneira, o que justificaria os resultados obtidos.

Considerando apenas os pacientes com diagnóstico laboratorial de hipogonadismo, a maioria (70%) obteve valores de FSH e LH baixos concomitantemente. Isso está de acordo com o afirmado por Rochira & Duaraldi (2014), pois em sua revisão, encontrou que o estudo publicado com a maior quantidade de pacientes HIV+ hipogonádicos (N=212) teve 86% (N=183) deles como portadores da forma hipogonadotrófica. Ambas as formas de hipogonadismo foram encontradas em vários estudos com pacientes HIV+, entretanto, predomina esse perfil de baixos níveis de gonadotrofinas, tanto na era pré-HAART como atualmente, com ampla utilização desta terapia. A etiopatogenia multifatorial do hipogonadismo, em se tratando de uma doença sistêmica crônica justifica que ambas as formas de hipogonadismo sejam encontradas. Vários fatores específicos dos pacientes HIV + vêm sendo citados. Nos pacientes com lipodistrofia associada, o acúmulo de gordura visceral com aumento da aromatização periférica da testosterona em estradiol com maior inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal justificaria a predominância do hipogonadismo hipogonadotrófico no presente estudo. Poderia estar associado também a interferência da HAART na bioquímica do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Outros fatores possíveis, mas menos prováveis na era da HAART para justificar seriam ação direta do vírus sobre a hipófise, pois estudo prévio de Sano et al. (1989 apud ROCHIRA & DUARALDI, 2014) apontou positividade de isolamento viral na região em 12% dos pacientes da análise e também evidências de infecções cerebrais oportunistas por *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondi*.

Os 30% restantes de pacientes com hipogonadismo hipergonadotrófico poderiam estar associados a falência testicular por ações diretas do vírus HIV e infecções oportunistas, com posterior desenvolvimento de inflamação crônica local, o que promoveria atrofia e morte das células de leydig (ROCHIRA & DUARALDI, 2014).

O PTH e a prolactina não se mostraram associados ao escore T dos pacientes, bem como à forma clínica de alteração densitométrica óssea. Outros estudos vêm apontando os mesmos resultados quanto ao PTH, como Brown et al. (2004). A

prolactina, como outros fatores de risco, parece perder associação com a densidade mineral óssea em pacientes HIV+, mesmo que seus níveis elevados estejam bem determinados como fator associado a osteopenia e osteoporose em pacientes soronegativos (NALIATO; FARIAS; VOLANTE, 2005).

Quanto às classes de antirretrovirais utilizadas, o atual estudo mostrou que nenhuma se destaca estatisticamente como mais associada ao desenvolvimento de perda de densidade óssea. Apesar da maioria dos pacientes com osteoporose no atual estudo (80%) utilizarem IP e as médias mais negativas de t-score pertencerem aos usuários destas drogas, os testes estatísticos não mostraram associação significativa. Casado et al. (2014) em regressão linear múltipla tendo a DMO como desfecho principal apontou ausência de correlação entre IP e DMO, mas apontou associação significativa entre o uso de TDF e a DMO (Coeficiente= -0,11 e p=0,03). Este último dado contrariou o atual estudo. Trabalhos importantes defendem o contrário do presente estudo como o de Duvivier et al. (2009), o qual sugere não apenas que a terapia antirretroviral é fator de risco importante para perda de DMO bem como afirmou que as principais drogas envolvidas seriam os IP. Por lá, os autores acompanharam a DMO ao longo de 1 ano antes e após introdução da HAART em 117 pacientes virgens de terapia antirretroviral. Alguns fatores vêm sendo colocados por alguns autores para explicar o porquê dessa importância dos IP na redução da DMO como estímulo aumentado a osteoclastos *in vitro* (AMOROSA; TEBAS, 2006 apud DUVIVIER et al., 2009) e inibição de enzimas de formação de 25(OH)vitamina D como a 25-hidroxilase e a 1 α -hidroxilase (DUVIVIER et al., 2009; AYDIN et al., 2013). O TDF vem sendo associado a doença tubular proximal com perda de fosfato. Considerando a discussão acima, a literatura ainda é bastante controversa neste aspecto (AYDIN et al., 2013).

6. Conclusão

O estudo reitera a afirmação que homens HIV+ com lipodistrofia apresentam densidade mineral óssea menor em relação à homens saudáveis, assim como prevalências maiores de osteopenia e osteoporose. Os fatores que parecem estar mais associados ao risco de desenvolver baixa DMO foram números mais elevados de anos de idade, de níveis séricos de FSH, de anos de diagnóstico bem como de tratamento do HIV. Níveis séricos de estradiol e IMC mais elevados se mostraram como fator de proteção à densidade mineral óssea. A variável mais fortemente associada à DMO neste estudo foi o nível sérico de estradiol.

No atual estudo, os pacientes não apresentaram prevalência de hipovitaminose D tão alta em relação a outros estudos com a mesma população, o que pode ter se associado ao fato da maioria já estar em uso de suplementação da vitamina durante a coleta dos dados.

Níveis de vitamina D e de testosterona, além de não parecerem influenciar a densidade mineral óssea dos pacientes do atual estudo, não mostraram relação significativa entre si, direta ou inversa.

Pacientes HIV+ do sexo masculino com síndrome lipodistrófica no estudo mostraram prevalência maior de hipogonadismo em relação à mesma população saudável condizente. O hipogonadismo, pelo aspecto multifatorial, se mostrou tanto como hipogonadotrófico, como também hipergonadotrófico, sendo a primeira forma mais prevalente.

Quanto às classes de antirretrovirais utilizadas, nenhuma se destacou de forma significativa neste estudo como mais associada ao desenvolvimento de osteoporose, ou mesmo osteopenia.

Quanto às formas clínicas da lipodistrofia, nenhuma se destacou como significativamente mais associada à DMO dos pacientes e muito menos se associou à ocorrência ou não de osteopenia ou da osteoporose.

REFERÊNCIAS

- AMIÉL, C. et al. BMD Is Reduced in HIV-Infected Men Irrespective of Treatment. **Journal of bone and mineral research**. v.19, n.3, p.402-409, 2004.
- ANAWALT, B.D. et al. Performance of Total Testosterone Measurement to Predict Free Testosterone for the Biochemical Evaluation of Male Hypogonadism. v.187, p. 1369-1373, **The journal of urology**, 2012.
- APARICIO, A.M.G. et al. Abnormalities in the bone mineral metabolism in HIV-infected patients. **Clin Rheumatol**. v.25, n.9, p. 537-539, 2006.
- ASHBY, J.; GOLDMEIER, D.; NEJAD, H.S. Hypogonadism in Human Immunodeficiency Virus-Positive Men. **Korean Journal of Urology**, v.55, p. 9-16, 2014.
- AYDIN, O.A. et al. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients. **Jornal Brasileiro de Infectologia**. v.17, n. 6, p. 707-711, 2013.
- BHASIN, S. et al. Testosterone Therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**. V 6. N. 95. p. 2536-2559, 2010.
- BRASIL; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE DST. AIDS E HEPATITES VIRAIS. Manual de tratamento da lipotrofia facial: recomendações para o preenchimento facial com polimetilmetacrilato em portadores de HIV/aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- BRASIL, Boletim epidemiológico HIV-AIDS. Brasília: Ministério da saúde, 2013.
- BROWN, T.T. et al. Reduced Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Infected Patients and Its Association with Increased Central Adiposity and Postload Hyperglycemia. **J Clin Endocrinol Metab**. v.89, n.3, p. 1200-1206, 2004.
- CASADO, J. L. et al. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. **Osteoporosis Int**. v. 25, p 1071-1079, 2014.

CAZANAVE, C. et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. **AIDS**. v. 22, p. 395-402, 2008.

CHILDS, K.E. et al., 2009. Short Communication: Inadequate Vitamin D Exacerbates Parathyroid Hormone Elevations in Tenofovir Users. **Aids research and human retroviruses**. V.16. N.8. p.855-859, 2010.

COLLAZOS, J. et al. Serum prolactin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus. **HIV Clin. Trials**. V.3. N.2. p. 133-138, 2002.

CONRADO, T.; MIRANDA-FILHO, D.B.; BANDEIRA, F. Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 54, n. 2, p. 118-122, 2010.

DIEHL, L.A. et al. Prevalência da lipodistrofia associada ao hiv em pacientes ambulatoriais brasileiros: relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, n. 4, p. 658- 667, 2008.

DUVIVIER, C. et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. **AIDS** v. 23. n. 7. p. 817-824, 2009.

ESCOTA, G.V. et al. High prevalence of low bone mineral density and substantial bone loss over 4 years among HIV infected persons in the era of modern antiretroviral therapy. **Aids Research and Human Retroviruses**. v. 31, n.0, p. 1-9, 2016.

GOMES, A.R. et al. Prevalence of testosterone deficiency in HIV-infected men under antiretroviral therapy. **BMC Infectious Diseases**. v. 16, n. 628, p. 1-7, 2016.

GUARALDI, G. et al. Prevalence of secondary causes of osteoporosis among HIV-infected individuals. In: Program and Abstracts of the 8th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, San Francisco, CA, v.11. p. 24 - 26, 2006.

HUANG, J.S et al. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone mineral density in HIV-infected men with lipodystrophy. **AIDS**. v.15. n.8. p.975-982, 2001.

LANGERAK, T. et al. The relation between long-term cortisol levels and the metabolic syndrome in HIV-infected patients. **Clinical Endocrinology**. v. 83, p. 167-162, 2015.

LOURES, M.A.R. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em homens. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 57, n. 2, p. 497-514, 2017.

NALIATO, E.C.O; FARIAS, FARIAS, M,L,F; VOLANTE, A.H.D. Prolactinomas e Densidade Mineral Óssea em Homens. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 49, n. 2, p. 183-192, 2005.

OHLSSON, C.; VANDENPUT, L. Estrogens as regulators of bone health in men. **Nature Reviews Endocrinology**. V. 5. p. 437-443, 2009.

PARRA et al., Serum prolactin is associated with apoptosis in men with human immunodeficiency virus infection. **Immunol. Cell Biol**. V. 79. p. 285-290, 2001.

PETERS, B.S.E.; MARTINI, L.A. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes - Vitamina D. ILSI -International Life Sciences Institute do Brasil. 2a ed, 2014.

PILZ, S. et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. **Horm Metab Res**. v.43, n. 3, p. 223-225, 2010.

PONTE, C.M.M.; GURGEL, M.H.C.; MONTENEGRO JR, R.M. Disfunção do eixo gonadotrófico em homens com infecção pelo hiv/aids. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 53, n. 8, p. 983- 988, 2009.

ROCHIRA, V.; GUARALDI, G. Hypogonadism in the HIV-infected man. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. v.43. n.3. p. 709-730, 2014

SANTI, R. et al. Serum total estradiol, but not testosterone is associated with reduced bone mineral density (BMD) in HIV-infected men: a cross-sectional, observational study. **Osteoporos Int**. v. 27. p. 1103-1114, 2016.

SHEPHERD J.A, et al. Executive summary of the 2015 ISCD position development conference on advanced measure from DXA and QCT: fracture prediction beyond BMD. **J Clin Densitom.** v.18, p. 274-286, 2015

SPINOLA-CASTRO, A.M. et al. O papel do hormônio do crescimento no tratamento dos distúrbios endócrino-metabólicos do paciente com a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids). **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, n.5, p. 818-832. 2008.

VAN DEN BOUT-VAN DEN BEUKEL, C.J.P et al. The effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D levels and insulin sensitivity is dose related in vitamin D-deficient HIV-1-infected patients. **HIV Medicine.** v.9, n.9, p. 771-779, 2008.

YAMANO, E.Y.S. **Alterações endócrinas e metabólicas em pacientes HIV positivos com lipodistrofia**, 2007. 65f. Dissertação (Mestrado em Medicina). Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Belém, 2007. Curso de Mestrado em Doenças Tropicais.

Zambrini, H. **Estudo de dados clínicos e laboratoriais de pacientes com aids e lipodistrofia atendidos no programa de lipodistrofia do hospital de Heliópolis**. 2011. 93f. Dissertação (Mestrado em doenças infecciosas e parasitárias). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

APÊNDICE A – Protocolo de pesquisa

“ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D, ESTEROIDES SEXUAIS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE HOMENS COM SÍNDROME LIPODISTRÓFICA ASSOCIADA AO HIV”

1) IDENTIFICAÇÃO:

DATA:

Nome: _____

Matrícula: _____

Telefone:

Sexo: () Fem () Masc data nascimento: _____ Idade: _____ anos

Profissão: _____

Escolaridade: _____

Estado civil: _____

Procedência: _____

2) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

() Lipoatrofia facial

() Lipoatrofia de membros

() Lipohipertrofia visceral abdominal

() Lipohipertrofia mamária

() Lipohipertrofia dorso-cervical

Classificação forma clínica: () Lipoatrófica

() Mista

() Lipohipertrófica

3- CONDIÇÕES SOCIO-ECONOMICAS

Renda Familiar: R\$ _____ Nº. de pessoas na família:

4. VARIÁVEIS CLÍNICAS

() Esquema de medicação antirretroviral atual _____

() Tempo de uso de TARV _____ anos completos

() Diagnóstico de HIV: _____ anos completos

() Tabagismo () Etilismo

() Presença de doença neoplásica

() Uso de corticoides sistêmicos de forma continuada por mais de 3 meses

() Uso de anticonvulsivantes de forma continuada

() Antecedente de cirurgia bariátrica

5. EXAME FÍSICO:

Medidas antropométricas:

Altura: cm

Peso atual: kg

IMC: kg/m²

Circ. Abdominal: cm

6. RESULTADOS DE EXAMES:

Glicemia de jejum: Em: ____/____/____

Colesterol Total: Em: ____/____/____

Triglicerídeos: Em: ____/____/____

LDL: Em: ____/____/____

HDL: Em:

Não - HDL: Em: ____/____/____

LH: Em: ____/____/____

FSH: Em:

Testosterona total (ng/dl):

Testosterona Livre (pg/dl):

Em: ____/____/____

Estradiol (pg/ml):

Em: ____/____/____

PTH (pg/ml): _____

Em: _____/_____/_____

Cortisol sérico (mcg/dl): _____

Em: _____/_____/_____

Prolactina (mcg/ml): _____

Em: _____/_____/_____

Densitometria óssea (DMO em g/cm² e Escores T e Z)

Em: ____/____/____

Coluna Lombar:

Cólo do Fêmur:

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D, ESTEROIDES SEXUAIS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE HOMENS COM SÍNDROME LIPODISTRÓFICA ASSOCIADA AO HIV****O QUE É A PESQUISA:**

A pesquisa tem como objetivo analisar a relação entre os níveis de vitamina D, esteroides sexuais e a densidade mineral óssea em pacientes com síndrome lipodistrófica associada ao HIV, atendidos no ambulatório de lipodistrofia do Hospital Jean Bitar.

Para isso, será realizada coleta da história do paciente, seguida do exame físico, para coleta de informações gerais, como número de registro hospitalar, procedência, idade, escolaridade, estado civil, profissão, queixas de redistribuição gordurosa e outras queixas mais gerais; será realizado exame físico com coleta de medidas como a cintura, peso e altura; Serão solicitados ainda exames laboratoriais, como dosagem de hormônios sexuais, prolactina, paratormônio, além da densitometria óssea. O consentimento será obtido por meio da assinatura deste documento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) assinado pelo sujeito da pesquisa antes da entrevista e entregue a um dos pesquisadores.

O QUE SERÁ FEITO COM O MATERIAL RECOLHIDO (OU INFORMAÇÕES) DO SUJEITO PESQUISADO:

As informações obtidas serão utilizadas somente para esta pesquisa e serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgadas quaisquer informações que possam levar a sua identificação. Os dados coletados em protocolos serão anexados aos respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e serão armazenados em pastas e guardados durante cinco anos. Após esse período, caso não haja qualquer intercorrência legal, serão incinerados.

RISCOS, PREVENÇÃO E BENEFÍCIOS PARA O SUJEITO DA PESQUISA:

A presente pesquisa poderá lhe submeter a riscos como sujeito da pesquisa caso não seja garantido o sigilo, privacidade e confidencialidade das informações coletadas. Além disso, as consultas estão sujeitas a causar constrangimentos por exposição corporal durante exame e perguntas de cunho mais íntimo. Para minimizar tais riscos, as entrevistas e os exames físicos serão realizados em local reservado, apenas com a presença dos pesquisadores, de forma bastante objetiva, no consultório da orientadora da pesquisa, a fim de manter o sigilo e evitar constrangimentos durante a realização, sempre prezando por uma boa relação medico-paciente. Além disso, as informações coletadas serão de uso exclusivamente científico. Os exames de sangue podem causar dor, extravasamento sanguíneo local e inflamação local e a densitometria irá lhe expor a uma pequena quantidade de radiação ionizante.

Portanto, os exames serão realizados seguindo as mais novas diretrizes de tratamento, respeitando sempre a relação custo benefício, sempre em locais com materiais e aparelhos adequados e por profissionais treinados, para que sejam minimizados quaisquer riscos.

A pesquisa lhe trará benefícios principalmente em relação ao acompanhamento da síndrome lipodistrófica do HIV, para avaliação e prevenção de riscos associados a esta. Além disso, o estudo favorece melhor orientação por obtenção cautelosa de dados clínicos, laboratoriais e de imagem que facilitarão a escolha dos melhores tratamentos disponíveis na rede, com o objetivo de otimizar a evolução e prognóstico da sua condição.

GARANTIAS E INDENIZAÇÕES:

É lhe garantido como sujeito da pesquisa a liberdade de deixar de participar do estudo, sem que haja qualquer prejuízo ao seguimento de seu tratamento no ambulatório.

Em caso de dano pessoal, diretamente provocado pelos procedimentos propostos pelos pesquisadores, poderá lhe haver concessão de direito às indenizações legalmente estabelecidas.

Como sujeito da pesquisa, tens o direito de se manter informado a respeito dos resultados parciais da pesquisa. Para isto, a qualquer momento do estudo, poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis pela pesquisa, para esclarecimento de dúvidas.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

O principal investigador é a Profa. Dra. Rosana Maria Feio Libonati, que pode ser encontrada no Núcleo de Medicina Tropical, localizado na Avenida Generalíssimo Deodoro, N. 92, Bairro Umarizal ou contatada pelo celular (91) 81233532. Os alunos realizadores da pesquisa são: Emanuel Rodrigues Aguiar e Pedro Paulo Dias Xavier, que poderão ser encontrados, respectivamente, na Tv. Lomas Valentinas, Alameda Hipólito casa 9 e na Rodovia Augusto Montenegro, Condomínio Montenegro Boulevard 4900, Rua Copaíba Lote 209, com Cel: +55 (91) 98448-8998. O comitê de ética em pesquisa responsável é o do Núcleo de Medicina Tropical, estando localizado na avenida Generalíssimo Deodoro, N. 92, Bairro Umarizal

FINANCIAMENTOS

Este trabalho será realizado com provenientes da rotina normal de atendimento e realização de exames do Ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Jean Bitar, por um período de um ano. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não haverá nenhum pagamento por sua participação.

DECLARAÇÃO

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntário a tomar parte deste estudo.

Belém, ____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Declaro que assisti a explicação dos pesquisadores ao sujeito da pesquisa, que compreendeu e retirou suas dúvidas, assim como eu, a tudo o que será realizado na pesquisa.

Assinatura da testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste sujeito da pesquisa ou representante legal para participação no presente estudo.

Profa. Dra. Rosana Maria Feio Libonati - Orientadora

APÊNDICE C - TERMO DE ACEITE DO ORIENTADOR

Eu, **Rosana Maria Feio Libonati**, aceito orientar o Trabalho de Conclusão de Curso – TCC do curso de medicina da UFPA, intitulado "**Análise da relação entre os níveis de vitamina D, esteroides sexuais e densidade mineral óssea de homens com síndrome lipodistrófica associada ao HIV**", que será desenvolvido pelo(s) discente(s) **Emanuel Rodrigues Aguiar e Pedro Paulo Dias Xavier**, comprometendo-me a dedicar o tempo mínimo de 2 (duas) horas semanais para o acompanhamento do TCC, assim como, de participar da defesa do trabalho como membro examinador, devendo presidir a banca examinadora.

Informo também, ter ciência que a orientação deverá estar de acordo com o manual das orientações para apresentação do TCC e que, na eventual ocorrência de algum fato que prejudique o processo de orientação, o mesmo deverá ser formalmente comunicado a coordenação do TCC.

Belém, 24 de Novembro 2017
200

Assinatura.

Rosana Maria Feio Libonati

APÊNDICE D - TERMO DE ACEITE DA INSTITUIÇÃO

GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ HOSPITAL JEAN BITAR

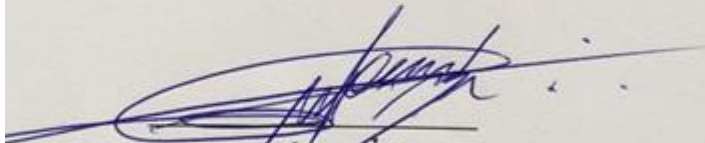
Declaração

Declaro em nome do Hospital Jean Bitar, ter conhecimento do projeto de pesquisa intitulado "ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D, ESTEROIDES SEXUAIS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE HOMENS COM SÍNDROME LIPODISTRÓFICA ASSOCIADA AO HIV", de autoria de **Pedro Paulo Dias Xavier e Emanuel Rodrigues Aguiar**, discentes da **Universidade Federal do Pará**, dando-lhes consentimento para realizar a sua pesquisa referente ao seu trabalho de conclusão de curso de Medicina, no serviço de endocrinologia deste hospital, no período de **fevereiro de 2018 até janeiro de 2019**, de acordo com o cronograma do pré-projeto, sob orientação da Médica **Rosana Maria Feio Libonati**, pertencente ao corpo clínico deste hospital.


Fica assegurado também que a pesquisa só poderá iniciar após aprovação pelo comitê de ética em pesquisa/ CEP (optado), o qual deverá ser apresentado junto à Divisão de Ensino e Pesquisa – DEP/HJB, para formalização da pesquisa em tela e demais documentos solicitados [De acordo com *check list* e fluxograma de pesquisa DEP/HJB).

Estamos também cientes e concordamos com a publicação dos resultados encontrados, sendo obrigatoriamente citado na publicação, o Hospital Jean Bitar como local de realização do trabalho

Belém/Pará, _____ de _____ de 2018.


Giovanni Merenda
Diretor Executivo/HJB.
INDSH / CRA-609
Centro Hospitalar Jean Bitar

GIOVANI PADÃO MERENDA.


Dra. Denise Villacorta
Diretora Técnica
INDSH/CRM 9782
Hospital Jean Bitar

Diretora Técnica/HJB

DENISE BITAR V. VILLACORTA

CRM/PA 9782- Nutróloga

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITAMINA D, ESTEROIDES SEXUAIS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE HOMENS COM SÍNDROME LIPODISTRÓFICA ASSOCIADA AO HIV

Pesquisador: Rosana Maria Feio Libonati

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 95064918.2.0000.5172

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.143.333

Apresentação do Projeto:

O projeto pretende estudar os níveis de vitamina D, hormônios esteróides sexuais e densidade óssea de pacientes infectados pelo HIV e com síndrome lipodistrófica, visto estes pacientes terem alteração endócrinas que influenciam diretamente na densidade óssea dos mesmos.

Objetivo da Pesquisa:

Correlacionar os níveis de Vitamina D e de esteroides sexuais à densidade mineral óssea de pacientes do sexo masculino com síndrome lipodistrófica do HIV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores dizem que os riscos envolvidos no projeto relacionam-se danos morais e pessoais e que pretendem garantir sigilo sobre os dados para evitar esses riscos. Há também o risco de acidentes ou sentir dor quando for feita a colheita de sangue e haverá exposição à radiação ionizante durante o teste de densitometria óssea. O autores indicam que a participação de pessoal técnico treinado nestas atividades pode diminuir esse risco e que estão seguindo as normas padronizadas de segurança para aplicação destas técnicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta boa descrição de seus objetivos e métodos, assim como dos riscos e

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66.055-240

Telefone: (91)3201-0961

E-mail: cepbel@ufpa.br



UFPA - NÚCLEO DE MEDICINA
TROPICAL-NMT



Continuação do Parecer: 3.143.333

benefícios. Tem pergunta experimental bem definida e métodos compatíveis com a investigação do que se quer resolver.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos estão presentes e o TCLE está de acordo com o preconizado.

Recomendações:

Recomendamos colocar no cabeçalho de cada página do TCLE o título da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado de acordo com os preceitos éticos.

Riscos e Benefícios foram adequados como solicitado anteriormente.

Considerações Finais a critério do CEP:

Resolução CNS nº466/2012. Em atendimento a esta resolução esclarecemos que a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os 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.

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

CEP: 66.055-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-0961

E-mail: cepbel@ufpa.br



UFPA - NÚCLEO DE MEDICINA
TROPICAL-NMT



Continuação do Parecer: 3.143.333

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1009692.pdf	31/10/2018 23:00:33		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_dois.pdf	31/10/2018 22:59:05	Rosana Maria Feio Libonati	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	31/10/2018 22:37:57	Rosana Maria Feio Libonati	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	16/04/2018 17:04:08	Rosana Maria Feio Libonati	Aceito
Declaração de Pesquisadores	aceiteorient.pdf	16/04/2018 16:55:30	Rosana Maria Feio Libonati	Aceito
Outros	carta.pdf	16/04/2018 16:53:15	Rosana Maria Feio Libonati	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	aceite.pdf	16/04/2018 16:49:09	Rosana Maria Feio Libonati	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	16/04/2018 16:27:53	Rosana Maria Feio Libonati	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 12 de Fevereiro de 2019

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: cepbel@ufpa.br

