



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES DO METABOLISMO MINERAL ÓSSEO EM
PACIENTES PORTADORES DE LIPODISTROFIA E HIV POSITIVOS

DANIELLE LIMA DE OLIVEIRA

BELÉM

2012

DANIELLE LIMA DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES DO METABOLISMO MINERAL ÓSSEO EM
PACIENTES PORTADORES DE LIPODISTROFIA E HIV POSITIVOS**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical – Universidade Federal do Pará como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Maria Feio Libonati.

BELÉM

2012

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP) –
Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, Belém-PA**

Oliveira, Danielle Lima de.

Avaliação das anormalidades do metabolismo mineral ósseo em pacientes portadores de lipodistrofia e HIV positivos / Danielle Lima de Oliveira; orientadora, Rosana Maria Feio Libonati. – 2011

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2011.

1. Lipodistrofia. 2. HIV. 3. Densidade óssea. 4. Doenças ósseas. 5. Osteoporose. I. Libonati, Rosana Maria Feio, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 616.716

DANIELLE LIMA DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES DO METABOLISMO MINERAL ÓSSEO EM
PACIENTES PORTADORES DE LIPODISTROFIA E HIV POSITIVOS**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical – Universidade Federal do Pará como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Data da apresentação: 21 de março de 2012

Banca Examinadora:

Prof^a Dra. Rosana Maria Feio Libonati – Orientadora

Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma - Membro

Prof^a. Dra. Luisa Carício Martins - Membro

Prof^a. Dra. Ana Maria Revorêdo Ventura – Membro

Prof.Dr. Evander de Jesus Oliveira Batista – Membro suplente

A todas as pessoas que contribuíram para meu sucesso e para meu crescimento como pessoa. Sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo que conquistei até agora, mas peço a Ele para me dar sabedoria para continuar o caminho.

Agradeço ao meu pai (in memorian) e minha mãe, cuja fé em mim me ensinou a ter fé em mim mesma e em Deus.

Agradeço aos meus irmãos, pelo carinho mútuo e superação diária.

Aos pacientes que participaram deste estudo. A eles o meu respeito e a minha eterna gratidão.

À professora doutora Rosana Maria Feio Libonati, pela paciência e incentivo nos momentos mais difíceis no desenvolvimento deste trabalho.

Ao acadêmico de medicina Pedro Francisco Martins Paiva, pelo interesse e importante ajuda nesta pesquisa.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta tese se tornasse realidade.

"É impossível avaliar a força que possuímos sem medir o tamanho do obstáculo que podemos vencer, nem o valor de uma ação sem sabermos o sacrifício que ela comporta."

(H. W. Beecher)

RESUMO

Os avanços na terapia antirretroviral (TARV) suprimiram marcadamente a atividade virótica e aumentaram a longevidade daqueles que vivem com HIV/SIDA; entretanto, uma variedade de anormalidades metabólicas relacionadas ao tratamento foi descrita após a introdução da TARV combinada. Entre estas complicações, as alterações da densidade mineral óssea merecem destaque, não só por suas implicações em longo prazo, mas também pelos dados conflitantes disponíveis na literatura atualmente. OBJETIVO: avaliar as alterações da densidade mineral óssea, e correlacioná-las ao sexo, idade, índice de massa corpórea, tipos de lipodistrofia, níveis laboratoriais de cálcio sérico, paratormônio e vitamina D e perfil hormonal. METODOLOGIA: neste estudo transversal foram analisados 77 pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica em tratamento com a terapia antirretroviral altamente ativa (TARV), e inscritos no ambulatório de lipodistrofia do Hospital Universitário João de Barros Barreto. O exame clínico dos pacientes envolveu a medida do peso, altura e circunferência abdominal. Os exames laboratoriais realizados incluíram a medida de cálcio sérico, vitamina D, paratormônio, estradiol (mulheres e homens), testosterona (homens). Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a forma de lipodistrofia: mista, atrófica e hipertrófica. RESULTADOS: a maioria dos pacientes era do sexo masculino, e a forma de lipodistrofia predominante foi a mista. O tempo médio de infecção após o diagnóstico do HIV foi de $10,98 \pm 6,03$ anos. A prevalência de osteopenia foi 61,03% e osteoporose foi 25,97%. Os pacientes do sexo masculino apresentaram com maior frequência osteoporose em colo femoral e as pacientes do sexo feminino, em coluna lombar. A osteoporose em coluna lombar foi mais prevalente na forma mista de lipodistrofia e em colo femoral e demonstrou ser semelhante entre as formas mistas e atrófica de lipodistrofia. E a frequência de osteoporose ocorreu em todas as sequências de idade no sexo masculino, sendo no feminino apenas após os 50 anos. CONCLUSÃO: a prevalência de osteoporose aumenta de acordo com a idade no sexo feminino. Não houve associação entre DMO e a forma de lipodistrofia.

PALAVRAS-CHAVE: HIV, SIDA, Lipodistrofia, Densidade Mineral Óssea, Osteopenia, Osteoporose.

ABSTRACT

The advances in antirretroviral therapy (HAART) markedly suppressed viral activity and increased longevity of those living with HIV / AIDS, however, a variety of metabolic abnormalities related to treatment was reported after the introduction of HAART combined among these complications, changes in bone mineral density arouse special attention, not only for its long-term implications, but also by the conflicting data available in the literature. **OBJECTIVES:** to evaluate changes in bone mineral density, and correlate them with sex, age, body mass index body, types of lipodystrophy, laboratory levels of serum calcium, parathyroid hormone and vitamin D and hormonal profile. **METHODS:** in this cross-sectional study 77 HIV patients with lipodystrophy syndrome treated with highly active antirretroviral therapy (HAART), and enrolled in the clinic lipodystrophy of the João de Barros Barreto University Hospital. The clinical examination of patients involved the measurement of weight, height and waist circumference. Laboratory tests performed included measurement of serum calcium, vitamin D, parathyroid hormone, estradiol, testosterone. Patients were divided into three groups according to the form of lipodystrophy: mixed, atrophic and hypertrophic. **RESULTS:** most patients were male, and the predominant form of lipodystrophy was mixed form. The mean time of infection after HIV diagnosis was 10.98 ± 6.03 years. The prevalence of osteopenia was 61.03% and osteoporosis was 25.97%. The male patients presented more frequently osteoporosis in femoral neck and the female patients in the lumbar spine. Osteoporosis in the lumbar spine was more prevalent in the mixed form of lipodystrophy and the femoral neck and shown to be similar between the atrophic and mixed forms of lipodystrophy. And the frequency of osteoporosis was present in all sequences of age in males and in females only after 50 years. **CONCLUSIONS:** the prevalence of osteoporosis increases with age in females. There was no association between BMD and the form of lipodystrophy.

KEY-WORDS: HIV, AIDS, Lipodistrophy, Bone Mineral Density, Osteopenia, Osteoporosis.

LISTA DE TABELAS

- TABELA 01** Distribuição dos pacientes em relação ao sexo.
- TABELA 02** Correlação entre sexo e formas de lipodistrofia.
- TABELA 03** Correlação entre circunferência abdominal, tipo de lipodistrofia e sexo.
- TABELA 04** Correlação entre osteoporose e sexo.
- TABELA 05** Correlação entre idade, sexo e presença de osteoporose.
- TABELA 06** Correlação entre sexo e valores densiométricos em osteoporose.
- TABELA 07** Correlação com tempo de infecção do HIV e a presença de osteoporose.
- TABELA 08** Correlação entre a presença de osteoporose, sexo e IMC
- TABELA 09** Correlação entre circunferência abdominal, densidade mineral óssea e sexo.
- TABELA 10** Correlação entre a presença de osteoporose, sexo e tipos de lipodistrofia.
- TABELA 11** Correlação entre densidade mineral óssea e tipos de lipodistrofia.
- TABELA 12** Correlação entre sexo e densidade mineral óssea
- TABELA 13** Correlação entre as médias do IMC, da densidade mineral óssea e sexo.
- TABELA 14** Correlação entre IMC, densidade mineral óssea e tipos de lipodistrofia.
- TABELA 15** Correlação da presença de Osteoporose e os níveis de PTH, cálcio ionizado, Vitamina D.
- TABELA 16** Correlação entre os níveis de Vitamina D, densidade mineral óssea e os tipos de lipodistrofia.
- TABELA 17** Correlação entre níveis de vitamina D e tipos de lipodistrofia.
- TABELA 18** Correlação entre a presença de osteoporose, níveis de PTH e cálcio ionizado.
- TABELA 19** Correlação entre a presença de osteoporose, os níveis de LH e FSH e os de lipodistrofia.

- TABELA 20** Níveis séricos de Testosterona em pacientes do sexo masculino conforme a presença ou ausência de osteoporose.
- TABELA 21** Níveis séricos de Estradiol no sexo feminino versus osteoporose.
- TABELA 22** Níveis de Estradiol no sexo masculino versus osteoporose.
- TABELA 23** Correlação entre a presença de osteoporose e tabagismo.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 01 Prevalência estimada de adultos infectados pelo HIV até 2007.
- FIGURA 02 Número de pessoas recebendo drogas antivirais nos países em desenvolvimento até 2007.
- FIGURA 03 Percentual de prevalência do vírus HIV em adultos de faixa etária de 15 a 49 anos até 2007.
- FIGURA 04 Razão de Sexo (M:F) dos casos de SIDA em indivíduos de 50 anos.
- FIGURA 05 Agente causador da imunodeficiência – Retrovirus RNA Envelopado.
- FIGURA 06 Lipoatrofia de membros inferiores e Lipo-Hipertrofia Dorsocervical.
- FIGURA 07 Síndrome mista: lipoatrofia facial e lipo-hipertrofia abdominal.
- FIGURA 08 Foto de microscopia eletrônica do osso normal e osso osteoporótico.
- FIGURA 09 Variação de Z e T escores na coluna lombar conforme idade.
- FIGURA 10 Prevalência da alteração da DMO (osteoporose) de acordo com sexo e a faixa etária.

LISTA DE SIGLAS

AIDS/SIDA	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> – Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARV	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
CDC	<i>Center for Disease Control</i> – Centro de Controle de Doenças
CL	Coluna lombar
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
DEXA	<i>Dual energy x-ray absorptiometry</i> – radioabsorciometria de feixes duplos
DHEA	Deidroepiandrosterona
DMO	Densidade mineral óssea
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
DST	Doença sexualmente transmissível
FAPESPA	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Pará
FP	Fêmur proximal
GH	<i>Growth hormone</i> – Hormônio do crescimento
HAART	<i>Highly active antirretroviral therapy</i> – Terapia antirretroviral de alta potência
HDL	<i>High density lipoprotein</i> – lipoproteína de alta densidade
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> – Vírus da imunodeficiência Humana
HSD	Hidroiesteroide desidrogenase
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
IC	Intervalo de confiança
IDF	International Diabetes Federation
IGF-1	<i>Insulin growth factor 1</i> - Fator de crescimento semelhante à insulina

IL-1	Interleucina 1
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-11	Interleucina 11
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Inibidores de protease
ISCD	<i>International Society for Clinical Densitometry</i> – Sociedade Internacional para Densitometria Clínica
ITRN	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNN	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> – Lipoproteína de baixa densidade
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i> – complexo principal de histocompatibilidade
MI	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
PGE2	Prostaglandina E2
PPAR γ	<i>Peroxisome proliferator activated receptor gamma</i> – Receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma
PTH	Hormônio paratireoideo
PTHrp	Proteína liberadora de hormônio paratireoideo
	RI Resistência a insulina (NÃO SEI COLOCAR SEPARADO)
RNA	Ácido ribonucléico
RNM	Ressonância nuclear magnética
SESPA	Secretaria de Estado e Saúde Pública do Pará
SLHIV	Síndrome lipodistrófica associada ao HIV
SREBP-1c	<i>Sterol regulatory element-binding protein 1c</i> – proteína 1c ligadora do elemento regulado por esteróis
T20	Enfuvirtida
	TARV Terapia antirretroviral (NÃO SEI COLOCAR SEPARADO)
TAS	Tecido adiposo subcutâneo

TAV	Tecido adiposo visceral
TC	Tomografia computadorizada
TGF- β	Fator de crescimento transformador beta
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
WHO/OMS	<i>World Health Organization</i> – Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE SIGLAS	
1 INTRODUÇÃO	16
2 JUSTIFICATIVA	18
3 OBJETIVO	20
3.1 GERAL	20
3.2 ESPECÍFICO	20
4 REFERENCIAL TEÓRICO	21
4.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SIDA)	21
4.1.1 Epidemiologia	22
4.1.2 Etiologia	27
4.1.3 Mecanismo de Transmissão	29
4.1.4 Tratamento	30
4.2 HIV E A ENDOCRINOLOGIA	33
4.3 SÍNDROME LIPODISTRÓFICA DO HIV	36
4.3.1 Osteopenia, osteoporose e Necrose Avascular	42
4.4 METABOLISMO ÓSSEO MINERAL	45
4.4.1 Homeostase do Cálcio e do Fósforo	50
4.5 OSTEOPOROSE	52
4.5.1 Diagnóstico	55
5 CASUÍSTICA E MÉTODO	57
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	57
5.2 METODOLOGIA	57
5.2.1 Critérios de Inclusão	57
5.2.2 Critérios de Exclusão	58
5.2.3 Coleta de Dados	58
5.3 ETAPAS DO ESTUDO	58

5.3.1 Caracterização dos Pacientes	58
5.3.2 Exame Físico	59
5.3.3 Exames Complementares	59
5.3.4 Fichas Protocolares	60
5.3.5 Análise de dados	61
5.3.6 Aspectos Éticos	61
6 RESULTADOS	63
7 DISCUSSÃO	78
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
APÊNDICES	108
ANEXO	112

1 INTRODUÇÃO

A identificação, em 1981, da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), habitualmente conhecida como AIDS, tornou-se um marco na história da humanidade. A epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da AIDS representa fenômeno global, dinâmico e instável, cuja forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende, entre outros determinantes, do comportamento humano individual e coletivo (UNAIDS, 2009).

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) afeta mais de 44 milhões de pessoas no mundo. Em muitas partes do mundo, como por exemplo, a África, a infecção pelo HIV continua epidêmica; são estimadas 33 milhões de pessoas infectadas e a taxa de infecção em adultos é de 7,5%. (UNAIDS/WHO, 2005; SCHELD, 2005).

Em 2008, foi feita uma estimativa de 2,7 milhões de novas pessoas infectadas pelo HIV e 2 milhões de mortes ocorreram pelo mundo. Em 1996 houve um pico mundial de 3,5 milhões de pessoas infectadas (World Health Organization, United Nations Children's Fund, UNAIDS, 2009).

Entretanto, apesar do aumento no número de casos da doença, o progresso na terapia antirretroviral tem permitido aumento na sobrevida desses pacientes, de tal forma que, atualmente, há preocupação com a qualidade de vida e com os efeitos ditos secundários ou adversos do tratamento. Existem muitas sequelas causadas pela doença em suas diferentes fases. Ocorrem alterações imunológicas, nutricionais e endócrino-metabólicas significativas que, em função da sobrevida e do tratamento, também têm mudado de perfil, transformando a AIDS atualmente em doença crônica, porém ainda incurável.

A emergência de eventos adversos tardios influenciou negativamente na qualidade de vida, fazendo com que a condição de viver com HIV assumisse características semelhantes a outras doenças crônico-degenerativas. A infecção pelo HIV assume características crônico-degenerativas, com efeitos relacionados ao convívio ao longo do tempo com o vírus, suas co-morbidades e a repercussão imunológica, além da ocorrência dos efeitos adversos do tratamento. Tais efeitos ocasionaram o surgimento de novas

características nessa população, muitas delas acarretando condições estigmatizantes, como o que ocorre com a lipodistrofia, que muitas vezes compromete a qualidade de vida e a auto estima. Outros, como a síndrome metabólica, exigem modificações nos hábitos de vida e muitas vezes manejo farmacológico, para prevenção de eventos cardiovasculares e outros (BRASIL, 2008).

Alterações morfológicas observadas em pacientes em uso de TARV, que incluem lipoatrofia, lipoacumulação ou combinação destas condições, são usualmente referidas como lipodistrofia (LDF). Geralmente, acompanham-se de graves alterações metabólicas, como hiperglicemia, hiperinsulinemia, resistência insulínica, hiperlipidemia, hipertensão arterial, anormalidades mitocondriais e alterações no metabolismo ósseo (PINTI, 2010; CALMY, 2009).

Alterações ósseas foram observadas no curso da doença pelo HIV desde há quase duas décadas, particularmente, redução da densidade mineral óssea (DMO). A diminuição da DMO é um parâmetro que prediz o risco de fratura, que por sua vez se correlaciona com menor expectativa de vida (SAMBROOK, 2006).

A diminuição da Densidade mineral óssea (DMO) foi demonstrada em pacientes submetidos à TARV por Paton et al. (1997).Pela primeira vez e desde então, um crescente número de autores têm relatado diferentes alterações no metabolismo ósseo em pacientes HIV positivos em processo de tratamento. Hoje, existe ressoante consenso sobre a frequente associação entre a osteopenia e a infecção pelo HIV (ARNSTEN et al., 2007; BRUERA et al., 2003; CAZANAVE et al., 2008).

2 JUSTIFICATIVA

A AIDS caracteriza-se por uma imunodeficiência grave associada a infecções oportunistas, neoplasias e com evolução quase sempre fatal, ao longo dos anos, na ausência de tratamento específico.

Os avanços na terapia antirretroviral (TARV) suprimiram marcadamente a carga viral e aumentaram a longevidade daqueles que vivem com HIV/AIDS; entretanto, uma variedade de anormalidades metabólicas relacionadas ao tratamento foi descrita após a introdução da TARV combinada (associação de três antirretrovirais).

Nos últimos anos, tem sido observada mudança na distribuição de gordura corporal e no metabolismo dos pacientes infectados pelo HIV, notadamente aqueles em uso de antirretrovirais.

As mudanças metabólicas observadas após a introdução da terapia antirretroviral incluem: resistência insulínica, dislipidemia, mudanças na redistribuição da gordura (lipoatrofia periférica e adiposidade central), alterações ósseas como osteopenia, osteonecrose e osteoporose.

Com o advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) nas últimas duas décadas, ocorreu uma acentuada melhoria no tratamento da infecção pelo HIV, mudando dramaticamente o curso da infecção pelo HIV, passando de infecção fatal para doença crônica e relativamente controlável. A expectativa de vida aumentou e os efeitos da HAART mudaram o tratamento da infecção pelo HIV. Hoje em dia o tratamento médico não é mais focado exclusivamente na infecção, doenças oportunistas e monitoramento imunológico, mas também inclui o controle do metabolismo glicêmico e lipídico, risco cardiovascular, doença hepática e óssea e complicações renais. Em particular, as alterações ósseas foram observadas no curso da infecção pelo HIV, representando fato importante no manejo desses pacientes, especialmente pelo risco de desenvolvimento de fraturas ósseas.

A perda mineral óssea é consequência natural do envelhecimento. A desmineralização óssea acelerada, porém, é processo multifatorial. Entretanto, recentes estudos sugerem que pacientes soropositivos recebendo TARV, sobretudo em uso de inibidores de protease (IP), seja fator de risco adicional para a osteopenia, ainda que

alterações no metabolismo mineral ósseo e densidade mineral óssea diminuída tenham sido descritos em pacientes HIV positivos, antes mesmo do advento da TARV (KNOBEL et al., 2001; MCCOMSEY, et al., 2008).

Tebas et al. (2000) relatam em seus achados que 30% dos pacientes em uso de HAART – particularmente em uso de IPs – apresentam diminuição da DMO, tendo esses pacientes chance maior para apresentar desmineralização óssea significativa. Portanto, a HAART pode estar associada a crescente prevalência de osteopenia e osteoporose, que pode aumentar o risco de fratura em pessoas vivendo com HIV / AIDS. A falta de clara associação da exposição aos IPs e alterações da DMO deve ser interpretada com cautela pois há poucas pesquisas com resultados de DMO basal prévio ao tratamento.

Em uma meta-análise de doze estudos transversais, 67% dos pacientes com infecção pelo HIV apresentavam osteopenia ou osteoporose, sugerindo que a diminuição da DMO é uma das complicações metabólicas mais frequentes, associadas a infecção pelo HIV e seu tratamento. Embora as implicações de longo prazo de redução da DMO dessa população ainda não estejam claras, vários relatos de casos têm descrito fraturas por fragilidade em pacientes sem fatores de risco conhecidos . (BROWN, 2006).

Diante desses dados, vemos a importância da existência de novos estudos para elucidar os dados conflitantes encontrados atualmente na literatura a respeito de possíveis causas relacionadas às alterações do metabolismo ósseo em pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica.

3 OBJETIVO

3.1 GERAL

Avaliar alterações da densidade mineral óssea de pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica secundária à terapia antirretroviral atendidos no serviço de endocrinologia/infectologia do Hospital João de Barros Barreto (HUJBB).

3.2 ESPECÍFICO

Avaliar a prevalência de alterações da densidade mineral óssea em pacientes com síndrome lipodistrófica;

Avaliar a associação entre formas clínicas de lipodistrofia e alterações na densidade mineral óssea;

Correlacionar sexo, idade e índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal e as alterações da densidade mineral óssea nas formas de lipodistrofia;

Avaliar a influência do tempo de infecção em relação às alterações na densidade mineral óssea nas formas de lipodistrofia;

Avaliar a influência do tabagismo sobre a densidade mineral óssea nas formas de lipodistrofia;

Avaliar alterações em níveis de cálcio sérico, paratormônio (PTH) e 25hidroxivitamina D (25(OH) vitamina D) nas formas de lipodistrofia e correlacionar com a presença de osteoporose;

Correlacionar sexo, idade e índice de massa corpórea (IMC) à presença de osteoporose e as formas de lipodistrofia;

Avaliar alterações em níveis hormonais como: LH, FSH, estradiol, testosterona e a presença de osteoporose;

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SIDA)

Os primeiros casos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foram descritos em homossexuais masculinos nos Estados Unidos em 1981 (SCHABLE, 1994). Estes relatos foram seguidos pela descrição da síndrome em hemofílicos, hemotransfundidos, usuários de drogas, crianças nascidas de mães infectadas e parceiros sexuais de indivíduos infectados. (CDC, 1982).

A primeira indicação de que a AIDS fosse causada por um retrovírus aconteceu em 1983, quando foi isolado um vírus com atividade de transcriptase reversa a partir de um linfonodo de um paciente com linfadenopatia persistente e de um paciente com AIDS (BARRE-SINOUSI, 1983).

A AIDS é uma manifestação clínica avançada da infecção pelos vírus da imunodeficiência humana, HIV-1 e HIV-2. Geralmente, a infecção pelo HIV leva a uma imunossupressão progressiva, especialmente da imunidade celular. A deficiência e a supressão imunitária acabam por resultar em infecções oportunistas, neoplasias e/ou manifestações diversas (demência, caquexia, trombocitopenia, etc.) que são condições definidoras de SIDA, quando em presença da infecção pelo HIV (HOFFMANN; ROCKSTROH; KAMPS, 2007).

A SIDA foi reconhecida pela primeira vez nos EUA, em 1981, quando os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDCs – *Centers for Disease Control and Prevention*) relataram a ocorrência inexplicável de pneumonia por *Pneumocystis jirovecci* em cinco homossexuais masculinos previamente saudáveis em Los Angeles e de sarcoma de Kaposi em 26 homossexuais masculinos também previamente saudáveis em Nova York. Dentro de meses, a doença foi identificada em usuários de drogas injetáveis de ambos os sexos e, logo depois, em receptores de transfusão de sangue e em hemofílicos. À medida que se descortinava o padrão epidemiológico da doença, ficou evidente que o agente etiológico mais provável da epidemia era um micróbio transmissível por contato sexual e pelo sangue ou hemoderivados (FAUCI; LANE, 2006).

Embora tendendo à estabilização, o número de infectados e doentes em todo o mundo ainda se encontra em um nível alto e inaceitável. Quase três décadas após, o número de doentes e infectados pelo HIV em todo mundo conta-se em mais de 34 milhões, sendo que aproximadamente 2.7 milhões de novos casos de infecções pelo HIV ocorreram em 2010 e cerca de 25 milhões de pessoas diretamente afetadas pela doença já morreram (CDC, 2009).

Há alguns anos, receber o diagnóstico de SIDA era quase uma sentença de morte. Atualmente, porém, a SIDA atingiu o status de doença crônica. Isto significa que uma pessoa infectada pelo HIV pode conviver com o vírus por um longo período sem apresentar nenhum sintoma ou sinal. Isso tem sido possível graças aos avanços tecnológicos e às pesquisas, que propiciam o desenvolvimento de medicamentos cada vez mais eficazes (BRASIL, 2008).

4.1.1 Epidemiologia

A Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) foi identificada, praticamente, ao mesmo tempo na América do Norte e na África. Não há evidências irrefutáveis que a origem da pandemia tenha ocorrido na África ou que fosse endêmica nesse continente, antes de sua eclosão (GARRET, 1995).

O rastreamento para se chegar à origem da epidemia via transmissão sexual foi considerado impossível, dado o número de parceiros dos primeiros casos relatados. Estudos do CDC, no que tange à transmissão sanguínea, revelaram como data mais remota o ano 1978, em que um paciente teria se infectado com fatores de coagulação. Este seria um caso isolado, tendo ocorrido grande número de infecções, por sangue ou hemoderivados, em 1983 e 1984.

Atualmente, a maior parte dos cientistas admite que o HIV é originário dos primatas, tendo, de alguma maneira, se transmitido para a espécie humana (GARRET, 1995).

A África subsaariana, desde o início da epidemia, apresenta as maiores taxas de incidência. Atualmente, 68% dos adultos e 90% das crianças infectadas com HIV vivem nesta região. Um total de 1,7 milhões (1,4 a 2,4) de pessoas infectadas em 2007. Esta é

a região de maior prevalência atingindo em algumas áreas até 40% da população. A epidemia nesta região não é uniforme, com prevalência de HIV em adultos (15 a 49 anos) variando de 2%, em países de Sahel, até proporções superiores a 15% em países do sul (UNAIDS/WHO, 2008).

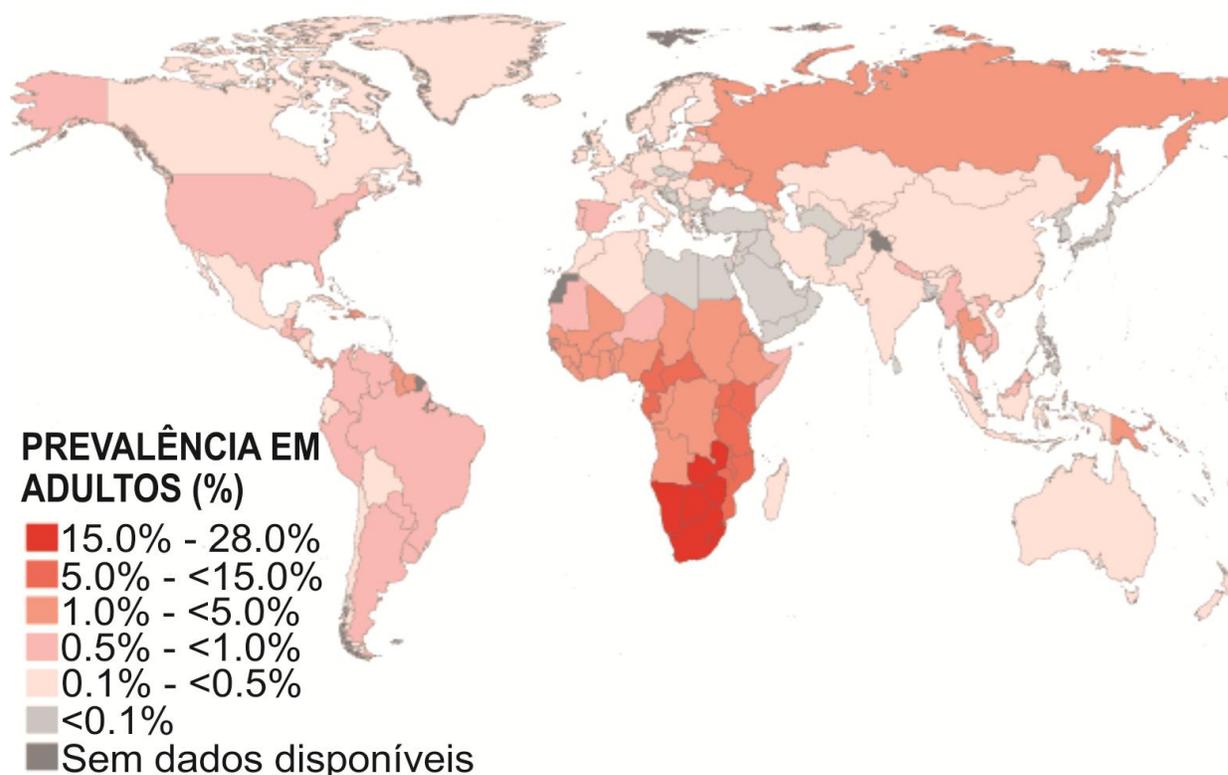


Figura 01: Prevalência estimada de adultos infectados pelo HIV até 2007.

Fonte: Adaptado de Organização Mundial de Saúde, 2008.

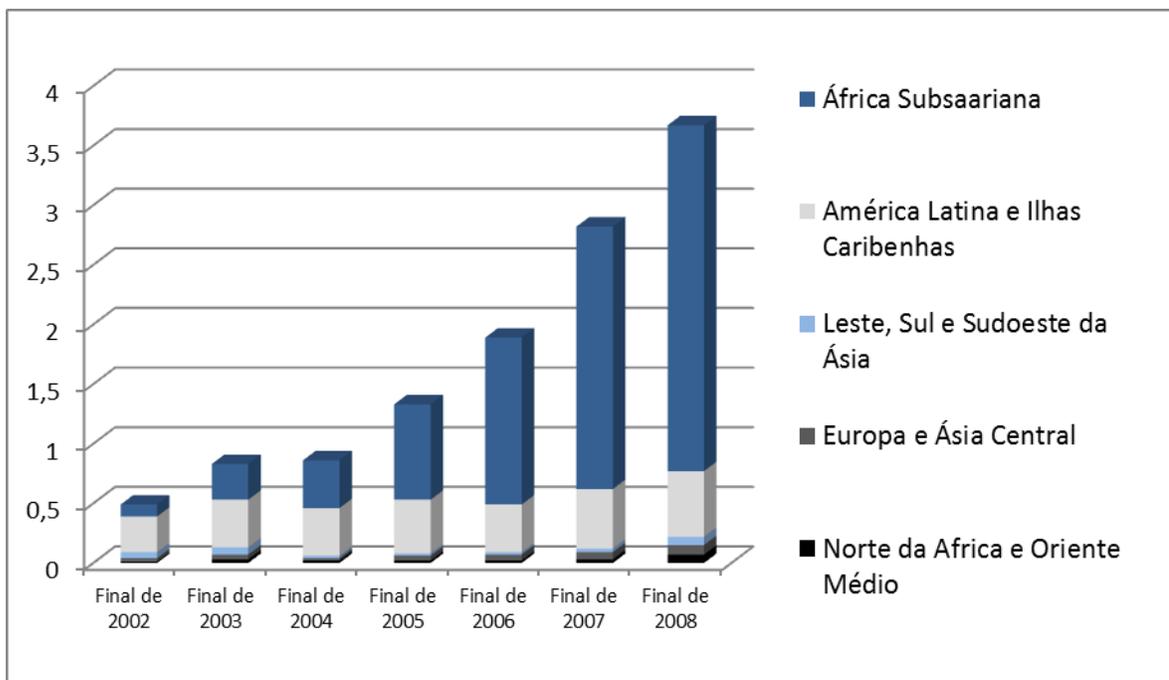


Figura 02: Número de pessoas recebendo drogas antivirais nos países em desenvolvimento até 2007.

Fonte: Adaptado de Organização Mundial de Saúde, 2008.

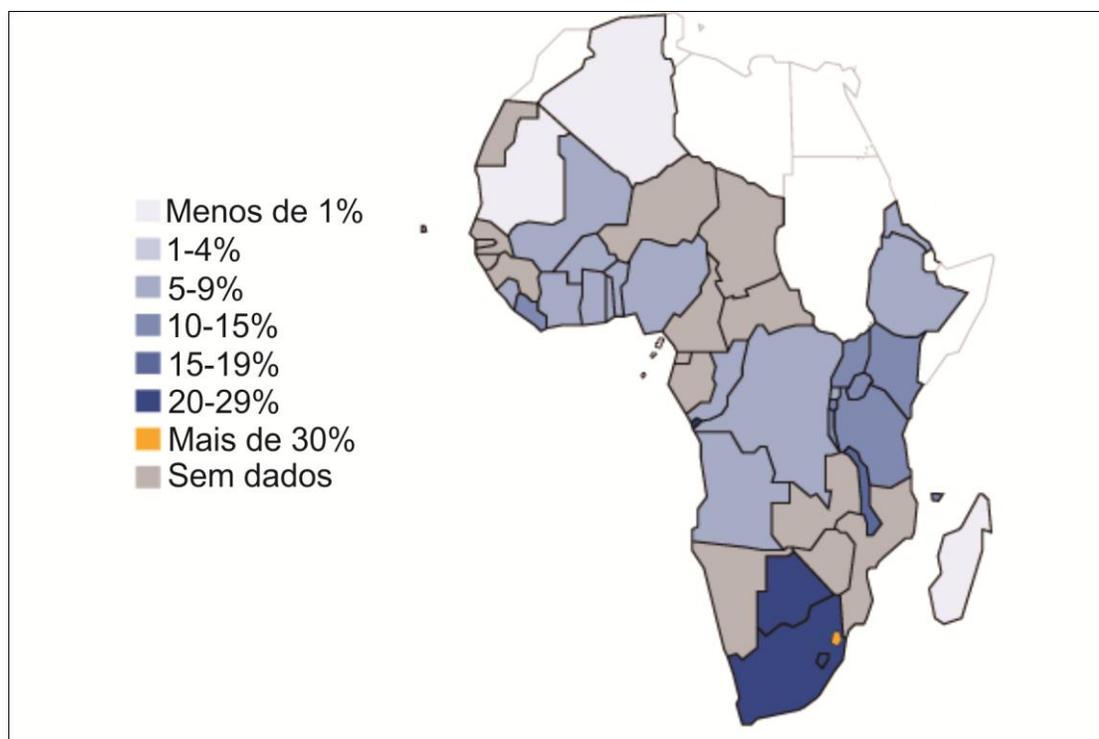


Figura 03: Percentual de prevalência do vírus HIV em adultos de faixa etária de 15 a 49 anos até 2007 na região da África.

Fonte: Adaptado de Organização Mundial de Saúde, 2008.

O vírus HIV chegou tardiamente na Ásia. Porém, hoje ele se dissemina com rapidez em todo o continente. A transmissão ocorre principalmente pelo contato sexual com profissionais do sexo e uso de drogas injetáveis.

De acordo com dados recentes, novas infecções pelo HIV foram reduzidas nos últimos 8 anos. Desde 2001, quando o Comitê de declaração em AIDS das Nações Unidas foi assinado, o número de novas infecções na África sub-saariana foi aproximadamente 15% menor (aproximadamente 400.000 menos infecções em 2008). No Leste asiático, novas infecções diminuíram em 25% no mesmo período. Na Europa oriental, depois de um dramático aumento de novas infecções entre usuários de drogas, a epidemia foi controlada consideravelmente. Embora, em alguns países ainda há sinais de aumento de novas infecções (UNAIDS, 2009).

Desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2011, o Brasil tem 608.230 casos registrados de AIDS (condição em que a doença já se manifestou). Em 2010, foram notificados 34.218 casos da doença e a taxa de incidência de AIDS no Brasil foi de 17,9 casos por 100 mil habitantes. Observando-se a epidemia por região em um período de 10 anos, 2000 a 2010, a taxa de incidência caiu no Sudeste de 24,5 para 17,6 casos por 100 mil habitantes. Nas outras regiões, cresceu: 27,1 para 28,8 no Sul; 7,0 para 20,6 no Norte; 13,9 para 15,7 no Centro-Oeste; e 7,1 para 12,6 no Nordeste. Vale lembrar que o maior número de casos acumulados está concentrado na região Sudeste (56%) (BRASIL, 2011).

Atualmente, ainda há mais casos da doença entre os homens do que entre as mulheres, mas essa diferença vem diminuindo ao longo dos anos. Esse aumento proporcional do número de casos de AIDS entre mulheres pode ser observado pela razão de sexos (número de casos em homens dividido pelo número de casos em mulheres). Em 1989, a razão de sexos era de cerca de 6 casos de aids no sexo masculino para cada 1 caso no sexo feminino. Em 2010, chegou a 1,7 caso em homens para cada 1 em mulheres. A faixa etária em que a AIDS é mais incidente, em ambos os sexos, é a de 25 a 49 anos de idade. Chama atenção a análise da razão de sexos em jovens de 13 a 19 anos. Essa é a única faixa etária em que o número de casos de aids é maior entre as mulheres. A inversão apresenta-se desde 1998. Em relação aos

jovens, os dados apontam que, embora eles tenham elevado conhecimento sobre prevenção da AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis, há tendência de crescimento do HIV (BRASIL, 2011).

O Brasil segue a tendência dos demais países em desenvolvimento, cuja epidemia tende a feminilizar, pauperizar e ruralizar. Os dados mais recentes do Ministério da Saúde revelam uma nova tendência: um aumento significativo na incidência de casos entre adolescentes, grupo que se tornou alvo da campanha atual de prevenção. A prevenção da transmissão é o principal instrumento para contenção da epidemia. Entretanto, menos de 20% da população mundial tem acesso a serviços com esse propósito (BRASIL, 2011).

Quanto à forma de transmissão entre os maiores de 13 anos de idade, prevalece a sexual. Nas mulheres, 83,1% dos casos registrados em 2010 decorreram de relações heterossexuais com pessoas infectadas pelo HIV. Entre os homens, 42,4% dos casos se deram por relações heterossexuais, 22% por relações homossexuais e 7,7% por bissexuais. O restante ocorreu por transmissão sanguínea e vertical. Apesar de o número de casos no sexo masculino ainda ser maior entre heterossexuais, a epidemia no país é concentrada. Ao longo dos últimos 12 anos, a porcentagem de casos na população de 15 a 24 anos caiu. Já entre os gays a mesma faixa houve aumento de 10,1% entre os gays da mesma faixa. Em 2010, para cada 16 homossexuais dessa faixa etária vivendo com AIDS, havia 10 heterossexuais. Essa relação, em 1998, era de 12 para 10. (BRASIL, 2011).

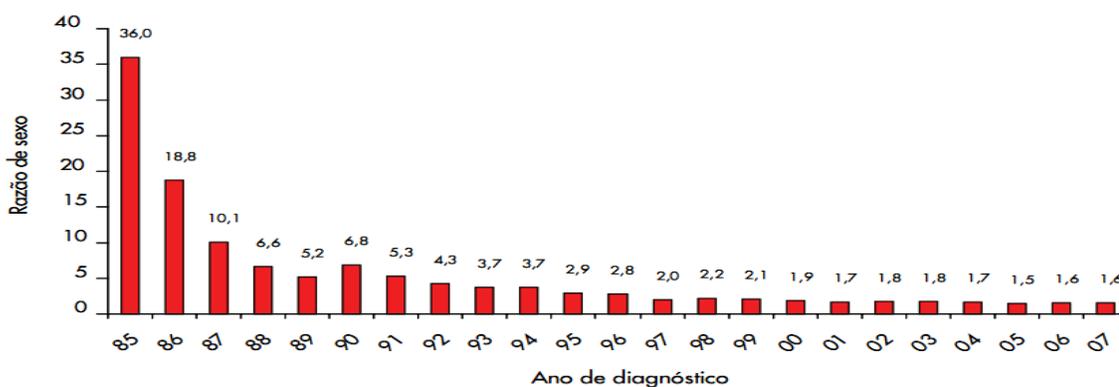


Figura 04: Razão de sexo (M:F) dos casos de SIDA em indivíduos de 50 anos ou mais de idade, segundo ano de diagnóstico. Brasil, 1985 a 2007.

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2008.

Segundo dados da Secretária de Estado de Saúde Pública (SESPA), no Estado do Pará, até junho de 2009, 9.426 casos de SIDA foram notificados. Trinta e seis por cento (3.398 casos) foram em mulheres e, portanto, seguindo a tendência nacional. Em 2008, a incidência de SIDA no Estado foi de 17,3 casos por 100.000 habitantes, sendo no sexo masculino maior (20,4) que no feminino (14,1). Porém, em ambos os sexos a epidemia está em crescimento. Observa-se também que no do período de 1985-2008, cento e vinte (84%) dos 143 municípios do Estado apresentam pelo menos um caso notificado de SIDA. Este dado demonstra que a epidemia vem apresentando um caráter de interiorização (PARÁ, 2009).

4.1.2 Etiologia

O HIV-1 e HIV-2 são membros da família *Retroviridae*, na subfamília dos *Lentivírus*. Este grupo de vírus caracteriza-se por infecção persistente, a despeito da resposta imune do hospedeiro.

Os retrovírus são vírus RNA que, através da enzima DNA-polimerase RNA-dependente (transcriptase reversa-RT), são capazes de copiar seu genoma de RNA em uma dupla fita de DNA intermediário, um pró-vírus, e integrar-se ao genoma da célula hospedeira (NADLER, 1997).

O HIV é um vírus de aproximadamente 100nm de diâmetro, envelopado, apresentando em sua superfície uma membrana lipídica oriunda da membrana externa da célula do hospedeiro e duas glicoproteínas (gp41 e gp 120). Internamente a esta membrana está a matriz protéica, formada pela proteína p 17 e o capsídeo viral de forma cônica composto pela proteína p 24. O material genético, assim como o tRNA e as enzimas necessárias para os primeiros eventos da replicação viral, encontram dentro do capsídeo viral (NADLER, 1997).

O HIV tem uma estrutura icosaédrica contendo numerosas espículas externas formadas pelas duas proteínas principais do envoltório, a gp120 externa e a gp41 transmembrana (FIGURA 03). O vírion brota da superfície da célula infectada e incorpora uma variedade de proteínas do hospedeiro, incluindo antígenos do complexo

principal de histocompatibilidade (MHC) das classes I e II, em sua bicamada lipídica (FAUCI; LANE, 2006).

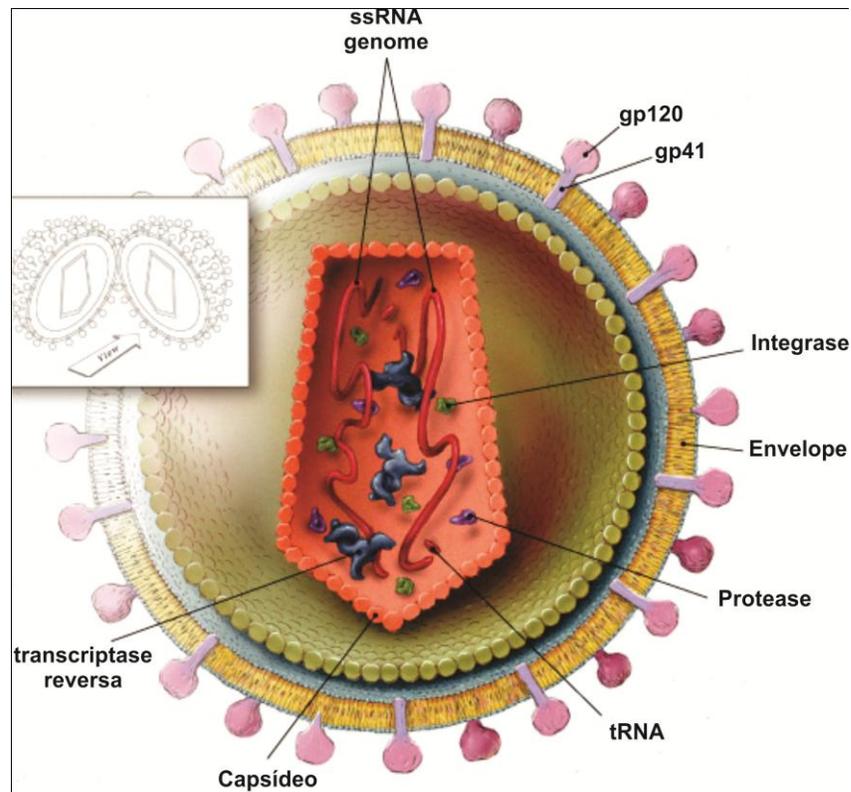


Figura 05: Agente Causador da Imuno Deficiência – Retrovírus RNA Envelopado

Fonte: http://www2.bc.cc.ca.us/bio16/final_hiv.htm

A infecção pelo HIV inicia-se com a entrada do vírus na célula, através da ligação da proteína de superfície (gp120) com o receptor da célula (molécula CD4). O RNA viral é convertido a DNA pelas enzimas transcriptase reversa e ribonuclease. Essa reação ocorre no citoplasma da célula nas primeiras 6 horas de infecção. A dupla fita de DNA, é integrada de forma randomizada ao genoma do hospedeiro através da enzima integrase. Uma vez integrado, o DNA viral permanece na célula enquanto ela permanecer viva (MACHADO, 2007).

As interações entre o HIV e o sistema imune humano são muito complexas, como evidenciado pelas altas taxas de variabilidade na progressão da doença, observadas em pacientes infectados pelo HIV. A doença se desenvolve através do processamento biológico da infecção primária e das sequências fisiopatológicas que conduzem à infecção crônica persistente e à doença avançada. Na infecção crônica persistente

deve-se entender a replicação viral e evasão ao controle imunológico, a importância das células “reservatório” da infecção latente, a dinâmica viral e finalmente a imunopatogênese na fase da latência clínica. A célula CD4, que maior importância tem no reconhecimento e resposta anti-HIV, sucumbe aos milhões a cada dia até a exaustão final do Sistema Imunitário (MACHADO, 2007).

4.1.3 Mecanismo de Transmissão

As práticas sexuais foram identificadas como a mais importante via de transmissão do HIV desde as primeiras investigações sobre a nova doença e seu agente etiológico. Estimativas indicam que entre 75 a 85 % das infecções por HIV ocorridas mundialmente tenham se dado por meio das práticas sexuais. Encontra-se bem estabelecido que qualquer forma de intercuro sexual na qual ocorra troca de fluidos entre os parceiros apresenta risco de transmissão do HIV.

A contaminação pelo HIV pelo sangue é, entre as vias de transmissão do vírus, a mais eficiente e foi detectada logo no início da epidemia. Até 1985, antes da disponibilidade dos testes de detecção da infecção por HIV, a transmissão sanguínea desse vírus foi responsável por grande número de casos de AIDS. O número de contaminados entre usuários de drogas injetáveis ainda é significativo, sendo este grupo responsável pela maioria dos casos, cerca de 80%, em que o risco foi atribuído à transmissão parenteral (LICHTENSTEIN, 2005).

A proporção de mulheres infectadas pelo HIV vem crescendo rapidamente em todo o mundo. No Brasil, o primeiro caso de AIDS em mulher ocorreu em São Paulo, em 1983. O rápido crescimento dos casos em mulheres, que passaram de 4 % em 1985 para aproximadamente 34% em 1990 a 2000 é o resultado do perfil epidemiológico da doença no país. A razão do sexo variou de 28:1 (homem:mulher) em 1985 para 1,5:1, em 2006, refletindo um aumento de casos por transmissão heterossexual e pelo uso de drogas injetáveis entre homens e mulheres. (HACKER, 2007).

Considerando que a faixa etária da maioria absoluta de casos de AIDS coincide com a idade reprodutiva, uma das mais importantes consequências de um maior

número de mulheres infectadas é o aumento de casos em crianças por transmissão perinatal. (HACKER, 2007).

4.1.4 Tratamento

A terapia antirretroviral deve ser feita pesando os benefícios do tratamento sobre a morbidade e mortalidade contra seus riscos, incluindo a toxicidade, resistência, interações medicamentosas, os custos e a inconveniência do tratamento ao longo da vida. Supressão viral sustentada restaura e preserva a função imunológica, diminuindo a ocorrência de doenças oportunistas e da mortalidade. O paciente deve estar pronto e disposto a aderir à terapia ao longo da vida.

Avanços na TARV continuam a mudar a relação risco-benefício terapêutico para um tratamento mais precoce. O aumento da replicação viral do HIV pode levar a ativação imune e a um estado inflamatório crônico, resultando em lesão de órgão-alvo e comorbidades, anteriormente não correlacionadas à infecção pelo HIV. Vários estudos têm demonstrado que o tempo de vida das pessoas com infecção pelo HIV ainda é menor se comparado à população geral, mesmo que estes pacientes apresentem contagem alta de células CD4 (BHASKARAN, 2008; ATCC, 2008).

Esta diminuição da expectativa de vida está relacionada a sérios eventos não-AIDS atribuídos a ativação imune crônica e aos danos potencialmente permanentes associados à depleção imunológica prolongada (BHASKARAN, 2008).

O momento ideal para início de TARV em indivíduos assintomáticos não é conhecido. Nos últimos anos tem-se tentado defini-lo a partir de estimativas de risco de infecções oportunistas, evolução para AIDS e óbito por condições associadas à infecção pelo HIV e AIDS. Entretanto, mais recentemente, há evidências de que algumas condições clínicas não relacionadas à AIDS devam ser consideradas na definição do risco de progressão da infecção. Mesmo em pessoas assintomáticas e com contagens elevadas de linfócitos T-CD4+, a replicação viral e a ativação imune crônica foram associadas ao desenvolvimento de doenças não tradicionalmente relacionadas à infecção pelo HIV, tais como eventos cardiovasculares (Hammer et al, 2008).

Reforça-se a necessidade de detectar dificuldades de compreensão por parte do paciente e outros obstáculos de adesão ao tratamento. É essencial garantir informação clara sobre os objetivos da terapia antirretroviral e o significado dos exames de quantificação de carga viral e de contagem de CD4. A necessidade de ótima adesão ao regime proposto, a importância de se evitar interrupções e a adequação do estilo de vida devem ser abordados antes do início do tratamento e regularmente durante o acompanhamento. O risco de efeitos adversos e seu manejo devem ser antecipados e discutidos, no início e ao longo de todo acompanhamento. (BRASIL, 2011).

O rápido progresso no desenvolvimento do tratamento antirretroviral (TARV) levou à introdução em 1996 do tratamento antirretroviral altamente activo (HAART). Este revolucionou o tratamento da infecção pelo HIV. HAART é uma combinação de pelo menos três drogas antiretrovirais (ARV). Embora não seja uma cura para a infecção com o HIV, o resultado do HAART é normalmente uma supressão quase total da replicação do HIV. O tratamento tem que ser para toda a vida.

Deve-se durante a terapia antirretroviral, monitorizar a carga viral no plasma e a contagem de células T CD4+, iniciar o tratamento antes do início da imunodeficiência se tornar evidente, reduzir a concentração viral plasmática ao máximo possível e durante o maior tempo possível, utilizar combinações de pelo menos três fármacos, mudar para um novo esquema caso haja aumento na concentração viral plasmática (RANG et al., 2004).

O tratamento antirretroviral está recomendado a todos os pacientes infectados pelo HIV, quando assintomáticos, que apresentem contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de $500/\text{mm}^3$ e para todos os pacientes sintomáticos, e aqueles com condições específicas e comorbidades. Os pacientes devem ser monitorizados regularmente e a falência no tratamento deve ser detectada e manejada precocemente, mesmo em pacientes tratados de maneira severa, com o objetivo da terapia sendo a supressão do RNA do HIV abaixo dos limites de detecção do ensaio. A terapia é recomendada, independentemente da contagem de células CD4 nas seguintes configurações: aumento do risco de progressão da doença associada a um rápido declínio na contagem de células CD4 (ie, > $100/\mu\text{L}$ por ano) ou uma concentração viral do HIV- RNA em nível superior a 100 000 exemplares / ml ; mais de 60 anos ; gravidez (pelo menos

no segundo trimestre); ou crônica HBV ou HCV co-infecção; associada ao HIV doença renal, evitando-se drogas com potencial de efeitos adversos nos rins (tenofovir, indinavir, atazanavir), se possível; alto risco cardiovascular (CDC, 2012).

A terapia antirretroviral não é uma emergência e só deve ser iniciada quando as devidas avaliações, clínica e laboratorial, forem realizadas, determinando, dessa forma, o grau de imunodeficiência existente e o risco de progressão da doença. Como a contagem de linfócitos T-CD4+ é o principal marcador prognóstico da infecção pelo HIV, não há necessidade de avaliações da carga viral plasmática com intervalo inferior a seis meses para aqueles indivíduos que não iniciaram o tratamento e com contagens de linfócitos T-CD4+ acima de 500 células/mm³. Na ausência de tratamento, o índice médio de queda do CD4 é de 4% ao ano para cada 1 log de cópias/ml de RNA-HIV.

A carga viral plasmática não deve ser verificada antes de quatro semanas após a resolução de qualquer infecção intercorrente ou vacinação, devido a elevações transitórias, causadas pelo fenômeno de transativação heteróloga (BRASIL, 2008).

Uma vez decidido o início do tratamento, o esquema terapêutico inicial deve sempre combinar três medicamentos. Sempre deve incluir dois ITRN associados a um ITRNN ou IP (BRASIL, 2008a).

Alguns trabalhos demonstram que os ITRN causam lesão mitocondrial em diferentes linhagens celulares. Assim sendo, alguns ITRN causariam alterações a partir da inibição da enzima DNA polimerase- γ , enquanto outros ITRN poderiam alterar a função mitocondrial por meio de diferentes mecanismos. Dentre as consequências da diminuição da função mitocondrial estão acidose láctica, neuropatia periférica, miopatias, esteatose hepática, hipogonadismo, diabetes, anemia e lipoatrofia (COSSARIZA; MOYLE, 2004; PINTI Et al., 2010).

Alterações na diferenciação dos adipócitos, resistência insulínica, apoptose e lipoatrofia provavelmente resultam na diminuição da secreção de adiponectina e no aumento dos ácidos graxos livres por resistência insulínica no tecido adiposo. *In vitro*, os IP e os ITRN aumentam a expressão e a secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-6 e IL-1 β) envolvidas na modificação da função dos adipócitos e na redução da adiponectina. Alterações semelhantes são observadas no tecido adiposo e no soro de pacientes soropositivos tratados com IP e ITRN (LAGATHU, 2005).

Os IPs são designados para atingir a região catalítica da protease do HIV-1. Esta região é homóloga às regiões de duas proteínas humanas que regulam o metabolismo lipídico: proteína citoplasmática tipo 1 ligadora do ácido retinóico (CRABP-1) e a proteína relacionada ao receptor da lipoproteína de baixa densidade, o que poderia justificar as alterações metabólicas e somáticas que se desenvolvem em pacientes usando IP. A hipótese é que os IPs inibam a CRABP-1 modificada e a síntese mediada citocromo P450 (CYP450) do ácido cis-9-retinoico e do receptor tipo gama heterodímero peroxisomo proliferador ativado (PPAR γ). Esta inibição aumenta o grau de apoptose dos adipócitos e reduz sua diferenciação em pré-adipócitos, e tem como efeito final a redução do armazenamento das triglicérides e maior liberação de lípidos. A ligação dos IPs aos receptores de lipoproteínas pode prejudicar a captação de quilomicrons pelo fígado e o clearance de triglicérides, resultando em hiperlipemia e RI. Esta hiperlipemia resultante contribui para a redistribuição morfológica de gordura característica da lipodistrofia induzida pelos IPs (BEHRENS, 2008).

O papel do PPAR γ foi implicado na redução da DMO e síndrome lipodistrófica. Foi demonstrado um aumento da expressão do PPAR γ no osso tanto *in vivo* quanto *in vitro* de pacientes infectados pelo HIV-1 em uso de TARV e, a partir desta observação e dada a origem comum de osteoblastos e adipócitos, supõem-se que a infecção ou a TARV desregulariam a atividade do PPAR γ em células estromais indiferenciadas ou pouco diferenciadas (pré-adipócitos ou pré-osteoblastos), o que reduziria seu número ou sua capacidade funcional quando adultas (COTER, 2009).

Embora os resultados do tratamento do HIV sejam consideráveis, existem várias dificuldades na sua administração e na tolerância aos efeitos tóxicos das drogas. A aderência é difícil devido muitas vezes ao grande número de comprimidos e aos complicados regimes de tratamento. A aderência fraca ao tratamento leva ao surgimento de estirpes virais resistentes às drogas, e que são muito difíceis de tratar.

4.2 HIV E A ENDOCRINOLOGIA

A disfunção endocrinológica é comum entre os pacientes infectados pelo HIV. São relatadas alterações em glândula adrenal, gônadas, tireóide, osso e outras

anormalidades metabólicas. O próprio HIV, outros organismos infecciosos relacionados, citocinas e medicamentos antirretrovirais podem afetar a função endócrina, por exemplo, hipogonadismo, insuficiência adrenal, diabetes e perda de massa óssea, que podem aumentar a morbidade e ter importância para o diagnóstico. Além disso, o tratamento pode melhorar a qualidade de vida e a morbidade em longo prazo por meio dos efeitos no metabolismo e nos parâmetros da composição corporal, incluindo a perda de massa muscular (sarcopenia) na AIDS e redistribuição da gordura (adiposidade central) na lipodistrofia do HIV que pode afetar a mortalidade (VALENTE,2005).

A disfunção adrenal pode ser suspeitada em paciente com HIV avançado apresentando sintomas como fadiga, hiponatremia, e outras características de insuficiência adrenal. Pode ocorrer uma disfunção clínica ou até parcial da reserva adrenal nesta população. Causada por destruição do tecido adrenal por citomegalovírus, outras infecções oportunistas acometendo eixo hipotálamo- hipofisário, medicamentos. O excesso da produção de cortisol pode ser vista no estresse severo (THIÉBAUT,2000).

A disfunção gonadal é comum entre os homens infectados pelo HIV, aumentando sua frequência com a severidade da doença. Em estudos mais recentes a prevalência é maior que 20% em plena era de terapia antirretroviral potente. Os mecanismos do hipogonadismo podem estar relacionados a doença severa ou efeitos da subnutrição na secreção de gonadotrofinas, efeitos de medicamentos ou, mais raramente, destruição tecidual por infecções oportunistas (SWEET,2005).

A amenorréia é vista em aproximadamente 25% das mulheres HIV infectadas e pode ser causada pela redução da produção de gonadotrofina associada ao estresse da doença. A anovulação pode ser vista em mais de 50% destas mulheres em associação a redução da contagem de CD4. Menopausa precoce foi relatada em 8% destas pacientes (THIÉBAUT,2000).

Alteração da função tireoidiana ocorre com frequência em pacientes HIV positivos. A globulina ligadora da tireoglobulina (TBG) está aumentada e tem correlação inversa com contagem de CD4. Anormalidades da função tireoidiana podem resultar de

estresse da doença avançada, como as encontradas na síndrome do eutireoideo doente (VALENTE,2005).

Desordens do balanço hídrico e eletrólitos são comuns entre pacientes com AIDS. Hiponatremia pode ser vista em mais de 50% dos pacientes e é na maioria das vezes relacionada à secreção inapropriada do hormônio anti-diurético (SIADH). A hipercalemia pode estar associada ao uso de várias drogas, como trimetropina. E mais raramente associada à insuficiência adrenal.

Anormalidades significantes do eixo GH-IGF1 ocorrem em pacientes HIV infectados. Entre os pacientes com AIDS avançada e perda significativa do peso, níveis de GH estão aumentados em associação com a redução dos níveis de IGF-1, um padrão típico de resistência ao GH vista na desnutrição. Em contraste, em pacientes com lipodistrofia do HIV e acúmulo de gordura visceral, os níveis de GH à noite e o pulso do GH estavam diminuídos. A frequência do pulso do GH não foi diferente se comparados pacientes HIV não-lipodistróficos e pacientes HIV negativos. Níveis reduzidos de GH estão fortemente associados a aumento de gordura visceral. (GRINSPOON, 1993).

O uso do GH recombinante em pacientes HIV positivos com objetivo de aumento de massa magra na sarcopenia e para reduzir a adiposidade visceral na síndrome lipodistrófica. O GH está aprovado pelo FDA para o uso em pacientes com severa perda de massa óssea na AIDS avançada.

Alterações no metabolismo da glicose são relativamente infrequentes antes da introdução da terapia antirretroviral, mas são comuns as associações com a dislipidemia e a redistribuição de gordura na síndrome lipodistrófica. O pâncreas é frequentemente alvo de infecções oportunistas e malignidades em pacientes com HIV. Pode ocorrer pancreatite e hipoglicemia após uso de certas drogas como pentamidina, didanosina ou zalcitabina. O uso crônico de pentamidina pode estar associado a diabetes pela destruição de célula beta. O uso do acetato de megestrol pode estar associado no aparecimento de diabetes pela ação glicocorticoide. Pancreatite é comum em pacientes HIV positivos em uso de drogas, como pentamidina, trimetropim, didanosina, ou zalcitabina (VALENTE, 2005).

A síndrome lipodistrófica do HIV é caracterizada por mudanças na composição corporal como giba de búfalo, obesidade central, atrofia facial e periférica, e aumento da mama em mulheres. Também apresenta resistência à insulina e hiperglicemia, assim como hipertrigliceridemia.

Resistência a insulina e Diabetes Mellitus são situações comuns e em ascensão entre os pacientes HIV positivos com síndrome lipodistrófica. Em estudo longitudinal, Diabetes Mellitus foi 3,1 vezes mais comum em pacientes recebendo terapia antirretroviral do que em pacientes controle. Entre os pacientes com lipodistrofia, incluindo a presença de adiposidade visceral e perda de gordura subcutânea, a intolerância a glicose era encontrada em 35% dos pacientes. A hiperinsulinemia nestes pacientes estava relacionada a resistência a insulina como o primeiro mecanismo de alteração da tolerância a glicose e evolução para diabetes. Resistência a insulina entre mulheres HIV positivo não está associada a características típicas, como síndrome dos ovários policísticos, onde é comum a resistência a insulina (BROWN, 2005).

Os mecanismos de Resistencia a insulina entre os pacientes HIV positivos pode ser causada por si só pelo acúmulo anormal de gordura, como o aumento da adiposidade central, perda da gordura perifeirca subcutânea, alteração das citocinas (como adiponectina baixa ou aumento de TNF), ou outros fatores, incluindo lipólise, e aumento do acúmulo de gordura no músculo e no fígado. Evidencias sugerem efeito direto das drogas antirretrovirais específicos reduzem a sensibilidade a insulina. Inibidores de proteases diminuem a captação de glicose por meio da inibição do GLUT-4 in vitro, e redução da sensibilidade a insulina in vivo. Os inibidores de transcriptase reversa nucleosideo são associados à resistência a insulina, que pode ser um efeito direto, potencialmente relacionado a toxicidade mitocondrial ou por efeitos na gordura subcutânea (MEININGER, 2002; MURATA, 2000).

4.3 SÍNDROME LIPODISTRÓFICA DO HIV

O tratamento antirretroviral mostrou-se altamente eficaz na redução da morbimortalidade associada à infecção pelo vírus HIV. Entretanto, o TARV pode induzir complicações metabólicas graves, tais como resistência à insulina (RI), síndrome

metabólica (SM), lipodistrofia e doenças cardiovasculares (DCV). Os efeitos metabólicos do TARV no incremento do risco de aterosclerose precoce e acelerada, em pacientes infectados por HIV, são bem reconhecidos (MURATA, 2000).

A síndrome de lipodistrofia ou síndrome lipodistrófica do HIV é caracterizada por alterações na distribuição da gordura corporal e por mudanças metabólicas, de etiopatogenia ainda obscura, relacionadas à TARV – terapia antirretroviral (toxicidade mitocondrial), à infecção crônica provocada pelo HIV, a fatores genéticos e a hábitos de vida do portador. A distribuição de gordura se dá de forma anômala, com perda do tecido adiposo subcutâneo periférico e acúmulo de gordura central. As alterações do metabolismo são caracterizadas por resistência à insulina (RI); hiperlipidemia; alterações ósseas, como osteopenia, osteonecrose e osteoporose; e, mais raramente, acidose láctica, podendo levar os pacientes a óbito.

As evidências clínicas da síndrome apontam que os principais elementos clínicos, lipoatrofia, adiposidade central ou a combinação de ambos, resultam de processos patogênicos diferentes. Portanto, a lipodistrofia pode ser classificada clinicamente em três categorias (THIÉBAUT, 2000):

- Lipoatrofia: redução da gordura em regiões periféricas, como face, nádegas, braços e pernas, podendo resultar em proeminência relativa de musculatura e circulação venosa.

- Lipo-hipertrofia: 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.

- Forma mista: associação de lipoatrofia e lipo-hipertrofia.

A lipodistrofia é um importante efeito adverso, não somente pelas deformidades que acarreta e pelo potencial estigmatizante característico das alterações corporais, mas também por causa da “síndrome metabólica”, intimamente associada com o aumento do risco de doença cardiovascular. Em algumas situações, indivíduos com lipodistrofia podem apresentar estabilidade clínica e imunológica, peso mantido e ausência de infecções oportunistas.

Hoje, entretanto, sabe-se que a lipodistrofia tem sido observada com maior frequência em pacientes recebendo um regime combinado de ITRN e IP, embora

praticamente todas as combinações de drogas antirretrovirais possam estar associadas à redistribuição de gordura. O risco de desenvolvimento da síndrome aumenta com a duração do tratamento, com a idade do paciente e com o grau de imunodeficiência (HEATH et al., 2002).

O desenvolvimento dos sinais físicos da lipodistrofia é geral progressivo por um período de 18 a 24 meses, aumentando em gravidade e estabilizando-se durante pelo menos dois anos. Em alguns pacientes, a lipoatrofia precede a lipo-hipertrofia. Apesar dos relatos iniciais da associação entre os IP e a lipodistrofia, rapidamente observou-se que outros medicamentos também estavam implicados no desenvolvimento dessa síndrome.

Estima-se que a prevalência da lipodistrofia varia de 2 a 84% em pacientes adultos e de 1 a 43% em crianças infectadas pelo HIV, e em alguns centros especializados a sua prevalência em aproximadamente 40 a 50% do ambulatório de pacientes HIV positivos, com maior proporção em pacientes recebendo HAART (DONG, 1999). A lipodistrofia foi encontrada em 63 % dos pacientes em uso de inibidor de protease. E entre as mulheres foi notada a prevalência de 16%, sendo que 71 % das mulheres acometidas apresentavam aumento das mamas (DONG, 1999). A lipodistrofia do HIV tem sido amplamente reconhecida desde a introdução da HAART, mas as características da síndrome, incluindo a distribuição anormal da gordura, pode ser vista em pacientes virgens de tratamento (DONG, 1999).

Alterações do metabolismo da glicose em graus variados têm sido associadas ao TARV. Glicemias entre 140–199 mg/dL, medidas após duas horas da ingesta oral de 75 g de glicose (TOTG), ou glicemias de jejum entre 100–125 mg/dL sugerem a presença de resistência à insulina (RI). O método mais prático é realizado por meio do *Homeostasis Model Assessment* —HOMA-IR, calculado como $[\text{insulina de jejum (mU/mL)} \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)}] / 22,5$. Em bons laboratórios, esse método tem excelente correlação com o *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico, considerado o padrão-ouro da determinação de IR. Não há consenso acerca do valor de HOMA acima do qual se diagnostica resistência à insulina, variando de 2,5 a 3,5. Curiosamente, apesar de a população a partir da qual se calcula o HOMA “normal” dever ter tolerância

normal à glicose e IMC < 25 kg/m², alguns laboratórios corrigem os valores de HOMA para o IMC do paciente. Tal prática subestima grosseiramente a prevalência de RI.

São bem reconhecidos que obesidade, idade superior a 45 anos e história familiar de diabetes mellitus (DM) são fatores de risco para RI. No paciente infectado por HIV usando TARV, somam-se outros fatores: lipodistrofia, uso de inibidores de protease (IP) e co-infecção pelo vírus da hepatite C (HCV). Apesar de a maior parte dos pacientes manter glicemia de jejum normal durante TARV, até 40% dos pacientes com lipodistrofia apresentarão intolerância à glicose, diagnosticada por TOTG. Estudo do *Multicenter AIDS Cohort (MACS)* revelou prevalência de DM de 14% entre pacientes infectados recebendo TARV, comparado com 5% entre os não-infectados, após ajuste para idade e índice de massa corporal. Nos pacientes usando TARV, a incidência de DM e pré-DM foi maior naqueles que recebiam IP, estavudina e efavirenz. A presença de HCV aumentou 2,5 vezes o risco de DM. (BROWN, 2005).

O tratamento com inibidor de protease pode ter efeitos diretos na adipogênese via inibição da SREBP1 (sterol regulatory element-binding protein 1) e a redução na expressão do receptor PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) e efeito direto na lipólise pela ação dos inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo (NRTIs), contribuindo na redistribuição da gordura e posterior resistência a insulina (CARON, 2001).

O uso dos inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo está associado a alteração do DNA mitocondrial, incluindo a estavudina. A etiologia da adiposidade central entre os pacientes infectados pelo HIV recebendo HAART é desconhecida. Ocorre a alteração do polimerase mitocondrial e alteração da função mitocondrial observada na gordura subcutânea dos pacientes lipodistróficos usando NRTIs, podendo ocorrer também a perda de gordura subcutânea (BUFFET, 2005).



Figura 06: Lipoatrofia de membros inferiores (A) e Lipo-Hipertrofia Dorsocervical (B).

Fonte: Ambulatório de Lipodistrofia do HUUJBB, 2007.



Figura 07: Síndrome mista: lipoatrofia facial (A) e lipo-hipertrofia abdominal (B).

Fonte: Ambulatório de Lipodistrofia do HUUJBB, 2007.

A concentração do hormônio andrógênio deidroepiandrosterona (DHEA) mostrou-se significativamente reduzida em pacientes com lipodistrofia em relação àqueles sem lipodistrofia, com um aumento importante na relação cortisol/DHEA. A presença de alterações lipídicas se correlacionou com os níveis de DHEA, relação cortisol/DHEA e

insulina basal. A redução dos níveis de DHEA e o aumento de cortisol em pacientes lipodistróficos são resultado do desequilíbrio entre lipólise e lipogênese no tecido adiposo periférico e este desequilíbrio, com o aumento da síntese de lípidos, contribuiu para o acúmulo de gordura central (CHRISTEFF et al., 1999).

A dislipidemia é muito prevalente entre os pacientes com HIV, particularmente aqueles com lipodistrofia. Hipertrigliceridemia tem sido associada a infecção pelo HIV e foi observada antes da introdução da HAART. Está relacionada em parte ao aumento da secreção e diminuição do clearance do VLDL (very low density lipoprotein). A etiologia destas mudanças não é conhecida, mas pode estar relacionada aos efeitos da própria infecção viral, alterações de citocinas, incluindo IFN- α , ou aumento da adipoproteína E. Reduções de HDL colesterol, colesterol total, e LDL colesterol são observadas com a soroconversão. Com tratamento antirretroviral, colesterol T e LDL aumentam, mas os níveis de HDL continuam baixos (RIDDLER, 2003).

Entre os pacientes recebendo combinação antirretroviral incluindo IP, hipercolesterolemia (>240 mg/dL), hipertrigliceridemia (>200 mg/dL), e HDL baixo (< 35 mg/dL) foram relatados em 27%, 40% e 27% respectivamente, comparados a 8%, 15% e 26% dos pacientes HIV positivos não tratados previamente. Entre os pacientes com mudanças na distribuição de gordura (lipodistrofia), 57% demonstraram hipertrigliceridemia e 46% níveis baixos de HDL em comparação com pacientes da mesma idade e IMC não infectados. Severa dislipidemia entre os pacientes HIV positivos pode resultar do efeito de drogas antirretrovirais, incluindo específicos IP, como ritonavir, que tem sido associado ao aumento de triglicerídeos. Os inibidores de protease também estão associados a dislipidemia aterogênica e aumento de LDL pequeno e denso, aumento da apolipoproteína C-III e apolipoproteína E e diminuição da degradação proteossomal da apolipoproteína B (BONNET, 2001).

A doença cardiovascular está aumentada entre os pacientes HIV positivos tratados com HAART. O índice de Framingham prediz aumento da taxa de infarto do miocárdio (IAM) entre os pacientes HIV positivos com redistribuição de gordura. Mais de 40% destes pacientes apresentam síndrome metabólica. Fatores de risco para doença cardiovascular incluem resistência a insulina, dislipidemia aterogênica, adiposidade central, hipertensão arterial, fibrinólise alterada, e aumento do PAI-1 (inibidor do

ativador plasminogênio), assim como aumento da proteína C reativa (PCR) e adiponectina reduzida. Marcadores indiretos como fraqueza da camada média-intima da carótida e disfunção endotelial, sugerem aumento do risco de doença cardiovascular. Hsue et al demonstraram associação com tabagismo, aumento do LDL e hipertensão arterial. O controle da dislipidemia reduz os efeitos da exposição ao HAART, sugerindo que a dislipidemia é um mecanismo associado ao HAART, e que seu uso influencia o risco de doença coronariana (HSUE, 2004).

4.3.1 Osteopenia, Osteoporose e Necrose Avascular

A redução da densidade mineral óssea é comum entre os pacientes HIV positivos. Vários trabalhos demonstram a redução da densidade mineral óssea na coluna e quadril (FAIRFIELD, 2001; TEBAS, 2003; MONDY, 2003).

A etiologia e a patogenia da osteopenia, da osteoporose e da necrose avascular em pacientes infectados pelo HIV ainda não está bem elucidada. Múltiplos fatores têm sido envolvidos, incluindo o próprio efeito deletério do vírus sobre as células osteogênicas, a persistente ativação de citocinas pró-inflamatórias, alterações no metabolismo da vitamina D, doenças oportunistas e crônicas associadas ao HIV e anormalidades mitocondriais que levam à acidemia láctica (BRUERA et al., 2003).

Estudos durante a era HAART, em pacientes sem perda de peso significativa, também demonstraram redução na massa óssea. Tebas et al demonstraram significativa redução na densidade óssea da coluna lombar, entre os homens HIV positivos recebendo terapia antirretroviral combinada. Osteoporose e osteopenia, ou ambas, foram vistas em 73% dos HIV infectados versus 30% dos HIV não infectados em idade similar. O estudo sugeriu que a terapia com inibidor de protease estava associada à redução da densidade mineral óssea. Homens recebendo terapia com inibidor de protease tinham aumentado a incidência de osteopenia e osteoporose

comparado a homens HIV positivos não recebendo a terapia ou a homens HIV negativos (TEBAS, 2000).

Em contraste, MONDY et al, mostraram uma prevalência de 46% de osteopenia e osteoporose em população masculina geral (86%), em que os fatores de risco tradicionais incluíam baixo peso, tabagismo, uso de esteróide foram associados a perda óssea (MONDY, 2003). O uso da HAART foi associado a perda de massa óssea. AMIEL et al demonstraram a prevalência de 16% em homens HIV positivos comparados com 4% da população controle. Densidade óssea ajustada para idade estava reduzida em associação com infecção pelo HIV mas não afetada pelo tratamento do HIV (AMIEL, 2004).

Osteopenia foi demonstrada em mais de 50% das pacientes avaliadas em quadril ou coluna e foi 2,4 vezes mais comum em pacientes HIV infectadas se comparadas a pacientes controle ou com mesmo IMC e mesmo peso. Baixa densidade mineral óssea foi associada a baixo peso e outros fatores nutricionais, mas não a função menstrual ou nível de estrogênio, falando contra o simples efeito da deficiência estrogênica (DOLAN, 2004). Marcadores de reabsorção óssea estavam aumentados, mas não houve associação com o uso específico de inibidor de protease. Em contraste, estudos histomorfométricos realizados antes da era atual de potentes antirretrovirais mostraram uma redução no turnover ósseo em associação com aumento da severidade da doença. Redução da densidade mineral óssea da coluna tem sido associada ao aumento da adiposidade visceral entre os pacientes HIV positivos (SERRANO 1995). Pesquisadores debatem se o HIV pode infectar diretamente os osteócitos, mas dados preliminares sugerem que HIV não é capaz de afetar os osteoblastos e que estas células não são capazes de ser reservatório para a doença do HIV (SERRANO, 1995).

Outros estudos em pacientes HIV positivos recebendo terapia HAART demonstraram com a avaliação dos seus marcadores de formação e reabsorção óssea, a evidência de aumento de turnover ósseo. TEBAS et al avaliaram marcadores ósseos no sangue e urina em 73 pacientes HIV positivos recebendo inibidores de protease (TEBAS, 2000).

Aumento da fosfatase alcalina óssea e do N-telopeptideo urinário foram inversamente relacionados com a densidade mineral óssea, T-score e Z-score medidos

pela densitometria óssea, sugerindo um aumento na taxa de turnover ósseo entre os pacientes HIV infectados recebendo inibidor de protease. Apesar da demonstração da redução da densidade mineral óssea e aumento do turnover ósseo, não há estudos longitudinais que demonstrem o risco de fratura em pacientes HIV infectados (TEBAS, 2000).

A patogênese da redução da DMO em pacientes infectados pelo HIV é provavelmente multifatorial. Osteopenia e osteoporose são alterações ósseas correlacionadas a fatores de risco como sexo, idade, baixo peso, desnutrição, imobilidade, tabagismo, alcoolismo, uso de glicocorticóide e lipodistrofia. Vários fatores endocrinológicos podem contribuir para a redução da densidade mineral óssea em pacientes HIV infectados, incluindo hipogonadismo e deficiência de GH relativa associada a excessiva adiposidade visceral. Além disso, inibidores de protease podem também inibir a 1α hidroxilase e resultar em deficiência de vitamina D. A soma dos tradicionais fatores de risco relacionados aos pacientes com Infecção pelo HIV e efeitos colaterais HAART podem determinar o aparecimento destas lesões ósseas em pacientes infectados pelo HIV (MONDY, 2003; SAMBROOK, 2006).

Importantes estudos têm relatado a presença de alterações ósseas como necrose avascular do quadril e fraturas nas vértebras lombares por compressão em pacientes infectados pelo HIV e que fazem uso de TARV. Estas são reconhecidas normalmente como complicações da osteoporose severa, mas a necrose avascular pode ser atribuída também a hiperlipidemia (TEBAS et al., 2000).

Miller et al demonstraram uma prevalência de 4,4% de necrose avascular entre 339 pacientes HIV infectados e assintomáticos. Significante relação foi relatada entre necrose avascular e uso prévio de corticosteróides sistêmicos. E outros potenciais fatores associados a aumento do risco incluem a presença de anticorpos anticardioplipina, assim como fisiculturismo e sua associação com estresse mecânico. A relação entre a necrose avascular e HAART não está clara (MULLER,2002). Guitierrez demonstrou um aumento na prevalência de necrose avascular de 1,6 por 1000 pacientes durante o início da década de 90 para 14 por 1.000 pacientes no final da década de 90, destes pacientes 91 % tinham exposição prévia ao HAART e 70%

tinham recebido HAART antes de desenvolver a necrose avascular (GUTIERREZ, 2002).

Quanto ao desenvolvimento da osteopenia e da osteoporose em pacientes em uso de TARV, foi observada uma diminuição da densidade mineral óssea em coluna torácica e lombar em mais de 30% em indivíduos infectados pelo HIV tratados com IP. Isto mostra que a osteopenia e a osteoporose são complicações metabólicas adicionais associadas à TARV (TEBAS et al., 2000).

Segundo Tebas et al. a osteopenia e a osteoporose são unicamente complicações metabólicas associadas com regimes de TARV contendo inibidores de protease e que aparentam ser independentes da má distribuição do tecido adiposo.

Aparentemente, a deposição de gordura na medula óssea, com consequente obstrução vascular, pode acarretar em osteopenia e posterior necrose avascular em pacientes em TARV, embora não esteja bem esclarecida esta associação. A densidade óssea de 112 voluntários, incluindo pacientes infectados pelo HIV em uso ou não de inibidores de protease e voluntários não infectados pelo HIV, foi avaliada não tendo sido encontrada nenhuma associação entre a lipodistrofia e a osteopenia (HUANG et al., 2001).

Por outro lado, a análise da densidade mineral óssea de 59 pacientes do sexo masculino, incluindo pacientes infectados pelo HIV com ou sem lipodistrofia e voluntários não infectados pelo HIV, encontrou uma associação entre redução da DMO e aumento da gordura visceral em pacientes lipodistróficos (HUANG et al., 2001).

4.4 METABOLISMO ÓSSEO MINERAL

O osso é um tecido metabolicamente ativo, submetido a contínuo processo de remodelação óssea que consiste em quatro fases: ativação, reabsorção, reversão e formação. O tecido ósseo é formado por células, osteoblastos e osteoclastos, minerais cálcio e fósforo, e matriz orgânica, proteínas colágenas e não-colágenas. Duas classes principais de células estão envolvidas na remodelação óssea: os osteoclastos e osteoblastos. Osteoclastos têm como função principal dissolver o osso mineral e digerir a matriz óssea, sendo os responsáveis pela reabsorção óssea. São derivados de

células mononucleares da medula óssea (pré-osteoblastos) que enfileiram nas superfícies formadoras de osso. A diferenciação, recrutamento e inibição dos osteoclastos são controlados por vários fatores hormonais e de crescimento. Os osteoblastos, por sua vez, têm como função principal a síntese da matriz óssea e são eles que iniciam a formação óssea (CAMPOS et al., 2003).

Existem dois tipos de ossos no esqueleto adulto: trabecular e cortical. O osso trabecular está presente principalmente nas vértebras, crânio, pélvis e porção ultradistal do rádio, fornece suprimento inicial nos estados de deficiência mineral e, por ser metabolicamente mais ativo, é perdido mais intensa e rapidamente na menopausa e no hipogonadismo. Por isso, nessas situações, fraturas vertebrais e de Colles, que refletem a perda óssea predominantemente trabecular, habitualmente antecedem as fraturas de fêmur. O osso cortical é osso denso e compacto e representa 80% do esqueleto. Constitui a parte externa de todas as estruturas esqueléticas e tem como função principal fornecer força mecânica e proteção. Pode, contudo, participar de respostas metabólicas quando ocorre déficit mineral intenso e/ou prolongado, predomina nos ossos longos, colo femoral e rádio distal (CASSIDY, 1999).

Na infância, a formação excede a reabsorção, e a remodelação óssea é intensa, com dois períodos de aceleração do crescimento: nos dois primeiros anos de vida e durante a adolescência (entre 11 e 14 anos nas meninas e entre 13 e 17 anos nos meninos) (MCDONAGH, 2001).

Os fatores que interferem na formação óssea podem ser divididos em dois grupos: fatores intrínsecos e fatores extrínsecos. Os primeiros incluem fatores hereditários, responsáveis por cerca de 80% do pico final de massa óssea, raça, sexo e fatores hormonais (GH, IGF-1, estrógeno e testosterona). Os fatores extrínsecos, por sua vez, dizem respeito a aspectos nutricionais, fatores mecânicos, hábitos, presença de doenças crônicas e uso de medicamentos (CASSIDY, 1999).

Entre os fatores de risco para um menor pico de massa óssea, incluem-se sexo feminino, raça caucasiana, puberdade tardia, baixa ingestão de nutrientes, tabagismo, consumo excessivo de álcool, peso inadequado para a idade e baixa atividade física. A ocorrência de doenças crônicas e, muitas vezes, a terapêutica utilizada para seu tratamento podem interferir e agravar diversos desses aspectos (CASSIDY, 1999).

As fases de remodelação óssea podem assim ser resumidas:

- Ativação: Pré-osteoclastos são estimulados pelo fator estimulador de macrófagos e diferenciados sob influência de outras citocinas – por exemplo, interleucina -1 (IL-1), interleucina -6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF) – para se transformar em osteoclastos ativos.

- Reabsorção: Os osteoclastos formados secretam substâncias ácido- símiles que vão dissolver e digerir a matriz orgânica e o osso mineral velho, com a formação de uma cavidade na superfície do osso trabecular (lacuna de Howship) e um túnel no osso cortical. Essa fase dura cerca de duas a três semanas.

- Reversão: A reabsorção cessa quando a cavidade atinge uma profundidade predeterminada. Células derivadas de monócitos formam uma superfície de cimento que previne a erosão óssea adicional.

- Formação: Os osteoblastos são atraídos para a cavidade de reabsorção e, sob a influência de vários fatores hormonais e de crescimento, amadurecem para substituir a cavidade de reabsorção por osso novo. Essa fase dura de três a quatro meses.

Essas fases estão estreitamente acopladas e, por isso, a massa óssea permanece inalterada. Quando ocorre desequilíbrio, surge a osteopenia ou osteoporose. Tal desequilíbrio pode resultar de uma hiperatividade dos osteoclastos (uma cavidade de reabsorção com profundidade excessiva é criada) ou disfunção dos osteoblastos (uma quantidade inadequada de osteóide é secretada para encher a cavidade reabsortiva normal) (RAISZ, 2003).

O principal estimulador da formação dos osteoclastos é membro da família de proteínas TNF, produzido por células da linhagem osteoblástica e denominado ligante do ativador do receptor do fator nuclear κ B (RANKL). Adicionalmente, as citadas células produzem a osteoprotegerina (OPG) que contrabalança os efeitos do RANKL por ser potente inibidor da osteoclastogênese e da reabsorção óssea. Trata-se de receptor solúvel para o RANKL e previne a interação deste com seu receptor bioativo, chamado RANK. IL-4 e 13 e o interferon gama inibem a reabsorção óssea. Em contraste, IL-1, IL-6 e catepsina K a estimulam. A catepsina K, enzima da família das proteases, aumenta a reabsorção óssea, clivando as regiões telopeptídea e helicoidal do colágeno tipo 1, principal colágeno do osso (RAISZ, 2003).

Os mecanismos celulares subjacentes a perda óssea em indivíduos HIV-positivos não são bem definidas, embora em um estudo encontrou-se redução da formação óssea e do turnover ósseo, reportados em biopsia de crista íliaca. A associação entre condições inflamatórias crônicas e osteoporose está bem documentado e o ligante do receptor ativador do NFkB (RANKL), o mediador-chave da atividade dos osteoclastos, é produzido por T ativadas células. Mesmo na fase assintomática da infecção pelo HIV, os níveis de citocinas inflamatórias como a interleucina-1 (IL-1), IL-6 e tumor fator de necrose alfa (TNF α) estão aumentadas, e estas citocinas também estimulam a reabsorção óssea. TNF alfa também foi mostrado mediar a apoptose de osteoblastos humanos em resposta ao HIV (proteína gp120). Gibellini et al. relataram recentemente que os níveis de RANKL foram maiores em Homens infectados pelo HIV, apresentando correlação com DMO reduzida. (RAISZ, GIBELLINI,2003).

Avanços significativos têm sido realizados nesses últimos anos no estudo do metabolismo ósseo e mineral, aumentando consideravelmente a compreensão da fisiopatologia das desordens ósseas. Junto a isto, ocorreu grande incremento na tecnologia laboratorial permitindo a melhora nas determinações do cálcio total e ionizado, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina total, hormônio paratireóideo intacto (PTH), metabólitos da vitamina D, proteína liberadora de hormônio paratireóideo (PTHrP), além de marcadores do metabolismo ósseo (osteocalcina, fosfatase alcalina ósseo-específica etc.) (MOTTA, 2003).

O paratormônio (PTH), a 25(OH)-vitamina D e a 1,25(OH) $_2$ -vitamina D são os principais reguladores da homeostase do cálcio. Outros hormônios também interferem no metabolismo ósseo entre eles o GH, glicocorticóides, hormônios tireoidianos e sexuais (CANALIS, 1983).

O cálcio está presente em três compartimentos principais: esqueleto, tecidos moles e líquido extracelular. Aproximadamente 99% do cálcio do organismo está localizado no esqueleto, primariamente na forma de hidroxiapatita, que é uma rede de cristal composto de cálcio, fósforo e hidróxido. O cálcio restante desempenha numerosas e significativas funções não relacionadas à estrutura óssea (condução

neuromuscular, síntese glandular e na regulação das glândulas exócrinas e endócrinas, na integridade da membrana celular e na permeabilidade, metabolismo do glicogênio, processo da visão etc.) (GUYTON; HALL, 2002).

Os valores de referência para o cálcio no soro são: adultos de 8,8 a 10,2 mg/dL, recém-nascidos de 7,0 a 12 mg/dL, recém-nascidos prematuros de 6,0 a 10 mg/dL, crianças de 8,8 a 11 mg/dL, Urina adultos (dieta normal) 150 a 300 mg/dL (HEANEY, 1999).

O organismo de um adulto contém 500 a 600g de fósforo, medido como fosfato inorgânico, amplamente distribuído entre o esqueleto (90%), meio intracelular (9 a 10%) e meio extracelular (<0,1%). Os papéis biológicos do fósforo incluem: resistência estrutural ao osso quando combinado com o cálcio na forma de hidroxiapatita, participa como agente essencial no metabolismo energético e no metabolismo dos carboidratos e gorduras, atua como tampão no plasma e urina, manutenção da integridade celular, regulação da atividade de algumas enzimas e regulação do transporte do oxigênio por meio do 2,3-difosfoglicerato eritrocitário (MOTTA, 2003).

No líquido extracelular e em pH fisiológico, a maior parte do fósforo se apresenta nas formas inorgânicas monovalentes (di-hidrogenofosfato) e divalentes (hidrogeno fosfato). Como é difícil determinar quimicamente as quantidades exatas de hidrogenofosfato e di-hidrogenofosfato no sangue, a quantidade total de fósforo é normalmente expressa em termos de miligramas de fósforo por decilitro de sangue. A quantidade total média de fósforo inorgânico, representada por ambos os íons fosfato, é de cerca de 4 mg/dL, variando entre os limites normais de 3 a 4 mg/dL nos adultos e de 4 a 5 mg/dL nas crianças (GUYTON; HALL, 2002).

A insuficiência de vitamina D é comum em pacientes infectados pelo HIV, e pode ser secundário a um quadro privacional pela gravidade da doença, mas também pode ser secundário à inibição da 1-alfa-hidroxilase pelo TNF alfa. Mecanismos potenciais pelos quais os antirretrovirais podem afetar negativamente a DMO foram identificados *in vitro*. Alguns IPs inibiram a osteogênese e aumentaram a osteoclastogênese, enquanto que outros podem diminuir a perda óssea. Malizia et al, mostraram que a exposição ao nelfinavir (ITRNN) e ritonavir (IP) aumentou a expressão de células osteoblásticas pelas citocinas inflamatórias

MCP-1 e IL-8. Os inibidores de Protease também podem inibir a 1-alfa-hidroxilase e conseqüentemente reduzir os níveis séricos de 1,25 (OH) 2D, podendo ter impacto prejudicial sobre a DMO. Além disso, LRP5, um regulador positivo da formação óssea, é inibida por IPs. A Azidotimidina e outros ITRNs estimulam a osteoclastogênese in vitro e reduz a DMO em camundongos. Os ITRNs também podem causar disfunção mitocondrial, e esta disfunção é causada pela inibição cruzada da polimerase mitocondrial. E isto talvez cause o aumento dos níveis de lactato em alguns indivíduos tratados com HAART, e que têm sido associado a aumento da reabsorção óssea. Finalmente, a droga Efavirenz pode afetar a densidade mineral óssea por meio de uma redução nos níveis de vitamina D, como consequência da indução das enzimas hepáticas (HALL,2002).

4.4.1 Homeostase do Cálcio e do Fósforo

O cálcio é o íon mineral mais abundante no ser humano, e seus níveis dependem de um equilíbrio entre a formação e a destruição óssea e a absorção e excreção do cálcio. Suas concentrações plasmáticas correspondem à resultante de intenso movimento deste íon por três setores do organismo: intestino, rins e esqueleto. A absorção intestinal, excreção e reabsorção tubular, a solubilização e deposição no tecido ósseo são mecanismos dinâmicos e orquestrados por quatro hormônios, chamados calciotrópicos: o paratormônio (PTH), o PTH-related protein (PTHrP), a calcitonina (CT) e a vitamina D (VD). Quando um desses setores ou hormônios não está adequado, todo este sistema se altera para reequilibrar as concentrações plasmáticas de cálcio, a prioridade do organismo. Apenas em situações de desequilíbrio extremo, observa-se a presença de hipo ou hipercalcemia (SELBY, 2002).

As concentrações do cálcio sofrem também interferência de outro elemento fundamental para o tecido ósseo: o fósforo. Este possui alta afinidade pelo cátion divalente, pois as forças eletroquímicas favorecem sua união, formando sais de fosfato de cálcio, a principal matéria-prima dos cristais de hidroxiapatita depositados em matriz óssea. A homeostase do fósforo é mantida por meio de diferentes mecanismos. Os três principais órgãos envolvidos são o intestino delgado, os rins e o esqueleto. Os níveis de

fosfatemia elevam facilmente após uma copiosa refeição. Os antiácidos reduzem a absorção e o cálcio, o alumínio e o magnésio ligam o fósforo em complexos insolúveis.

O alumínio é o ligante mais eficiente. Os fatores que regulam a fosfatemia são, em muitos casos, os mesmos que atuam sobre os teores de cálcio no sangue. Os níveis séricos de fósforo são inversamente proporcionais aos do cálcio sérico (MOTTA, 2003).

A vitamina D é um hormônio esteróide que exerce efeito potente ao aumentar a absorção de cálcio pelo trato intestinal. Tem também efeitos importantes sobre a deposição e a reabsorção ósseas. Suas fontes alimentares são escassas, estando presente em quantidades significantes apenas em peixes gordurosos, como salmão, e em óleos de fígado de peixe. Em nosso meio, sua principal fonte é endógena na pele, a partir do 7-deidrocolesterol em uma reação catalizada pelos raios ultravioletas, resultando na formação de colecalciferol ou vitamina D3. Tanto o colecalciferol ou vitamina D3 (origem animal) quanto o ergocalciferol ou vitamina D2 (origem vegetal) possuem pouca atividade intrínseca, tendo ainda de sofrer duas hidroxilações (hepática e renal) para poder atuar como hormônio capaz de influenciar o metabolismo do cálcio (SELBY, 2002).

O hormônio paratireoideo proporciona poderoso mecanismo de controle das concentrações extracelulares de cálcio e de fósforo ao regular a absorção intestinal, a excreção renal e a troca desses íons entre o líquido extracelular e o osso. A atividade excessiva da glândula paratireoide provoca a rápida absorção de sais de cálcio dos ossos, resultando em hipercalcemia no líquido extracelular. Por outro lado, a hipofunção das glândulas paratireoides provoca hipocalcemia, frequentemente com tetania resultante (GUYTON; HALL, 2002).

Hipocalcemia é comum em pacientes HIV infectados. A hipocalcemia foi demonstrada em 6,5% de um grande estudo coorte de pacientes com AIDS. Cálcio sérico diminuiu progressivamente com a evolução da doença. Entre pacientes com hipocalcemia, 48% eram deficientes de vitamina D e a falta do aumento esperado do PTH estava presente na maioria (MONDY, 2003). Jaeger et al também demonstraram diminuição da secreção do PTH em pacientes severamente imunocomprometidos com AIDS, mas o mecanismo da diminuição do PTH não está claro (JAEGER, 1994). A

diminuição do PTH também pode ocorrer na vigência de hipomagnesemia durante a piora da doença ou associada a perda renal de magnésio. A deficiência de vitamina D pode ser causada pela má absorção na enteropatia da AIDS ou por efeitos específicos das drogas antirretrovirais, como um efeito dos inibidores de protease na inibição da 1α -hidroxilação da 25 hidroxí vitamina D3 (25(OH)D3) (JAEGER, 1994).

Um grande número de drogas pode afetar a homeostase do cálcio. Complexos de Fosfocarnet com cálcio levam a diminuição dos níveis de cálcio ionizado e pode induzir a hipomagnesemia severa. A terapia com pentamidina tem sido associada a perda renal de magnésio e hipomagnesemia severa, que pode causar hipocalcemia por meio da diminuição da liberação do PTH e da resistência à ação do PTH circulante. Cetoconazol inibe a síntese de 1,25 hidroxí vitamina D3 -1,25(OH)₂D₃ (MONDY, 2003).

4.5 OSTEOPOROSE

A Osteoporose é distúrbio osteometabólico caracterizado pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com deterioração da microarquitetura óssea, levando a um aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas. As principais manifestações clínicas da osteoporose são as fraturas, sendo as mais frequentes as de vértebras, fêmur e antebraço (WHO, 1994).

A prevalência de osteoporose e incidência de fraturas variam de acordo com o sexo e a raça. As mulheres brancas na pós-menopausa apresentam maior incidência de fraturas. A partir dos 50 anos, 30% das mulheres e 13% dos homens poderão sofrer algum tipo de fratura por osteoporose ao longo da vida (WHO, 1994).

Osteoporose é a doença do metabolismo ósseo mais comum e sua frequência aumenta com o aumento na expectativa de vida, da industrialização e da inatividade física. A maioria dos dados epidemiológicos é para fraturas osteoporóticas de quadril, mas as fraturas vertebrais também são comuns. Em um estudo, o risco de fratura osteoporótica de quadril, coluna e punho após os 50 anos foram em 40 % em mulheres e 13 % em homens (COOPER, 1992).

A diminuição da massa óssea e o aumento da fragilidade característicos da osteoporose podem ocorrer por: (1) falência em alcançar um pico de massa óssea

ótimo; (2) perda óssea causada por aumento na reabsorção óssea; ou (3) inadequada reposição da perda óssea como resultado da diminuição da formação óssea (COOPER, 1992).

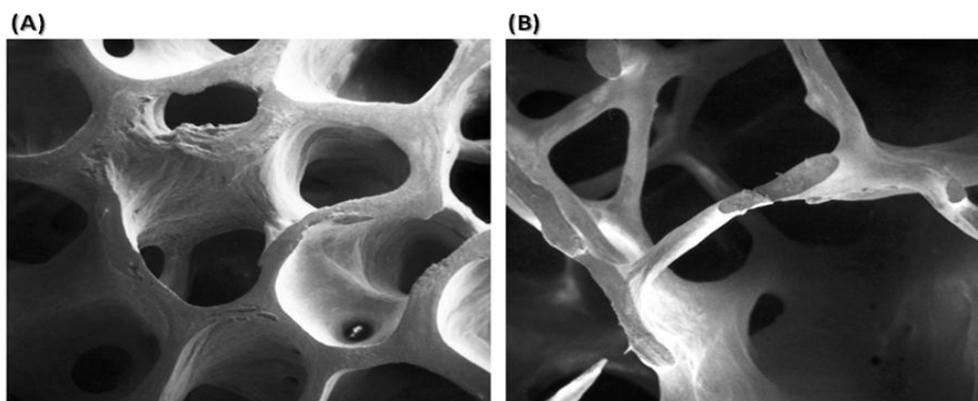


Figura 08: Micrografia eletrônica (A) osso normal e (B) osso osteoporótico.

Fonte: Adaptado de National Osteoporosis Foundation, 2010.

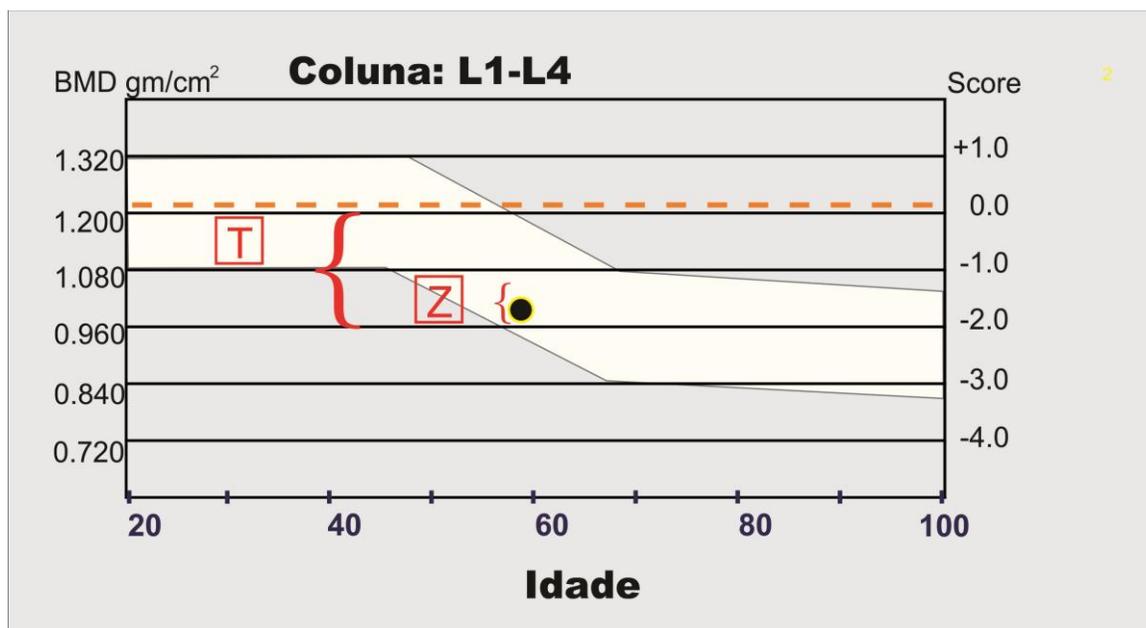


Figura 09: Variação de Z e T escores na coluna lombar conforme idade.

Fonte: Adaptado de International Society for Clinical Densitometry, 2008.

Na osteoporose, os ossos tornam-se menos resistentes, mas a concentração de cálcio na matriz orgânica é normal. Todavia, a quantidade de tecido ósseo é menor, apresentando o osso amplos canais de reabsorção. Essa condição patológica decorre

da diminuição na formação óssea, do aumento na reabsorção do osso formado, ou da combinação dos dois fatores (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

A fisiopatologia da osteoporose é complexa, envolvendo liberação de fatores de crescimento e citocinas. A interleucina 6 parece ser uma das citocinas de maior importância na perda óssea quando ocorrem disfunções gonadais, entretanto outras citocinas também são implicadas no processo como IL-1, o fator de necrose tumoral, TGF- β e a IL-11 também possam participar desta perda causada pela deficiência estrogênica (GENANT et al., 1999).

Porém, em contraste com a IL-6, essas citocinas não são suprimidas pelos hormônios esteroidais, não podendo ser consideradas causadoras dessa condição patológica. Com base nessas afirmações, um dos maiores desafios para os biólogos celulares é entender como estes múltiplos fatores de crescimento interagem no tecido ósseo (VERMES et al., 2001).

Doenças osteometabólicas podem interferir em uma ou mais funções vitais do osso, com conseqüências desastrosas sobre o organismo. A fragilidade é uma delas, com fraturas e deformidades decorrentes, levando à incapacitação, dependência, até a falência de outros sistemas e morte. Os estudos epidemiológicos populacionais demonstram que o número crescente de fraturas ocorre com o envelhecimento em ambos os sexos, com maior predomínio entre as mulheres.

A idade tem efeito marcante sobre a densidade mineral óssea (DMO). Uma mulher perde aproximadamente metade do seu osso trabecular e 35% de seu osso cortical durante sua vida. A maior causa desta perda óssea relacionada à idade é provavelmente um decréscimo de formação óssea em nível celular, resultado da eficiência diminuída dos osteoblastos (GRACITELLI et al., 2002).

Além da idade, o sexo e a raça estão entre os principais determinantes da massa óssea e do risco de fraturas. Mulheres são mais suscetíveis à osteoporose do que homens, pois além de passarem pela menopausa também possuem menor DMO do que os homens. Fatores genéticos também são responsáveis pelas variações na massa óssea em diferentes grupos étnicos e raciais. Indivíduos da raça negra possuem maior pico de massa óssea e, portanto, são menos predispostos a sofrer de osteoporose que brancos e asiáticos (LIBOIS et al., 2010; RADOMINSKI et al., 2002).

O índice de massa corporal (IMC) está diretamente relacionado à DMO, sendo que os indivíduos obesos têm maior proteção contra osteoporose. Fatores ambientais como hábitos nutricionais, sedentarismo e tabagismo, além de doenças e drogas, também podem estar associados à redução da massa óssea (BROWN; JOSSE, 2002; BROWN, T. et al. 2009; CALMY, et al. 2009; LIBOIS et al., 2010).

4.5.1 Diagnóstico

A densitometria é hoje o exame de referência para o diagnóstico da osteoporose. É realizada por técnica de DEXA – absorciometria por raio-X com dupla energia – e fornece valores reprodutíveis em sítios importantes de fraturas associadas à osteoporose. Os resultados comparativos mais confiáveis são os obtidos quando o mesmo instrumento e, idealmente, a mesma tecnologia é utilizada. A escolha do local de medida é de fundamental importância. Diagnóstico, avaliação de risco e monitoramento apresentam características específicas e dependentes do local e da técnica empregada. O diagnóstico da osteoporose é realizado pela avaliação da coluna lombar, em AP, e do fêmur proximal, colo femoral e/ou fêmur total e antebraço, segundo os critérios propostos pela OMS (WHO, 1994).

O maior valor preditivo para fratura se dá quando se mede o próprio local de interesse. Por exemplo, o melhor local para se avaliar risco de fratura da coluna é a própria coluna. Os locais centrais (coluna lombar, em AP, e fêmur proximal, colo femoral e/ou fêmur total) são os indicados para detectar respostas aos tratamentos. O exame de densitometria óssea reflete a situação momentânea do paciente, sendo uma medida estática, não indicando ganho ou perda de massa óssea (AVECILA, 1998).

Exames comparativos permitem inferir sobre a evolução da doença ou eficácia terapêutica. Para definir o intervalo necessário entre exames comparativos, devem ser levados em consideração a idade dos pacientes, o sexo, a doença de base e a precisão da tecnologia empregada, do sítio escolhido e do erro de precisão do serviço. Em geral, recomendam-se estudos com intervalos mínimos de 12 a 24 meses. Outras técnicas além da densitometria óssea não estão validadas para o acompanhamento terapêutico (HOGSON, 2001).

O T-Score é calculado em desvios-padrão (DP), tomando como referência a DMO média do pico da massa óssea em adultos jovens. Os critérios diagnósticos propostos pela OMS em 1994 baseiam-se neste dado, conforme explicitado abaixo:

- até -1,0 DP -> normal;
- de -1,1 a -2,5 DP -> osteopenia;
- abaixo de -2,5 DP -> osteoporose;
- abaixo de -2,5 DP na presença de fratura -> osteoporose estabelecida.

Essa classificação está bem estabelecida para mulheres na pós menopausa. Não há consenso no uso desses critérios em outras situações clínicas (jovens, homens e osteoporose secundária). O Z-Score é calculado em desvios-padrão (DP), tomando como referência a DMO média esperada para indivíduos da mesma idade, etnia e sexo. Os resultados exibindo Z-Scores -2,0 DP ou abaixo podem sugerir causas secundárias de osteoporose (WHO, 1994).

No entanto, em mulheres na pré-menopausa, homens com menos de 50 anos e crianças, a classificação da OMS para o diagnóstico quanto à DMO não deve ser aplicada. Nesses grupos, a ISCD recomenda que em vez dos valores de T score sejam usados os valores de Z score, os quais são ajustados de acordo com a idade e grupo étnico correspondente (EUA, 2008).

5 CASUÍSTICA E MÉTODO

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional descritivo e analítico do tipo Transversal, tendo como base de pesquisa os pacientes HIV positivos em uso de TARV e portadores de síndrome lipodistrófica, encaminhados por serviços de referência ao Programa Nacional DST/AIDS ao Ambulatório de Lipodistrofia (Serviço de Endocrinologia) do Hospital Universitário João de Barros Barreto – HUJBB.

5.2 METODOLOGIA

Os pacientes foram esclarecidos sobre os exames realizados e da importância do estudo e posteriormente foi assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B).

Os pacientes foram orientados sobre o tratamento, as possíveis complicações da doença e seu tratamento, e da lipodistrofia, tentando diminuir as dúvidas e temores do paciente em relação ao tratamento antirretroviral e suas possíveis falhas terapêuticas. Foram realizadas solicitações de exames e preenchimento de questionário clinicoepidemiológico (APÊNDICE A), os quais foram complementados por informações obtidas nos prontuários dos pacientes.

5.2.1 Critérios de inclusão

- Ter idade superior a 18 anos;
- Ser usuário matriculado no HUJBB;
- Ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B);
- Estar em pleno gozo de suas faculdades mentais;
- Paciente HIV positivo em uso de TARV com diagnóstico de síndrome lipodistrófica.

5.2.2 Critérios de exclusão

- Paciente HIV negativo;
- Ter idade inferior a 18 anos;
- Não ter assinado o Termo de Livre Consentimento Esclarecido;
- Não estar em pleno gozo de suas faculdades mentais;
- Não estar matriculado no HUIBB;
- Presença de hiperparatireoidismo primário;
- Ter feito uso de quimioterapia, administração de esteroides sistêmicos, histórico crônico de fraturas, utilização de vitamina D e/ou suplementos de cálcio regularmente.

5.2.3 Coleta de dados

Foram incluídos na pesquisa 77 pacientes com síndrome lipodistrófica em uso de TARV acompanhados no Ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, que estavam cadastrados e frequentando regularmente o ambulatório, sendo uma amostra por conveniência, uma vez que os pacientes serão convidados a participar do estudo. Esses pacientes foram alocados em 3 grupos, conforme o tipo de síndrome lipodistrófica que apresentavam, a saber: lipoatrofia, síndrome mista e lipo-hipertrofia. Os dados foram coletados por período mínimo de um ano no Ambulatório de Lipodistrofia do HUIBB.

5.3 ETAPAS DO ESTUDO

5.3.1 Caracterização dos pacientes

Foram coletados dados gerais de identificação dos pacientes e informações sobre possíveis fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de lipodistrofia e de alterações na densidade mineral óssea como:

Informações Sócio-demográficas:

- Sexo;
- Idade;

-Estado Nutricional.

Informações comportamentais:

- Tabagismo.

Informações Clínicas:

- Tempo de infecção pelo HIV;

- Tempo de uso de TARV.

5.3.2 Exame físico

Os pacientes foram examinados quanto à distribuição anormal da gordura corporal, principal característica clínica relacionada à síndrome lipodistrófica, bem como foram feitas as coletas das medidas antropométricas de cada paciente como: peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal.

Os casos de lipodistrofia foram clinicamente diagnosticados por médicos e classificados de acordo com três categorias (THIÉBAUT, 2000):

- Lipoatrofia: perda de gordura em face, pernas e membros (associados ou não com proeminência de veias subcutâneas);

- Lipo-hipertrofia: lipoacumulação dorsocervical, mamas ou abdome;

- Síndrome mista: associação entre perda de gordura e lipoacumulação.

5.3.3 Exames Complementares

Foram coletadas amostras sanguíneas de cada paciente para avaliação laboratorial, sendo realizada coleta de sangue venoso periférico após 12 horas de jejum, no período da manhã, realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HUIBB.

Os exames basais para inclusão dos pacientes no protocolo de pesquisa incluíram as determinações séricas de Cálcio total (Método: Colorimétrico/automatizado. VR: 8,6 a 11,0 mg/dL), Cálcio ionizado (Método: Colorimétrico. VR: 1,12 a 1,32 mmol/L), PTH (Método: Quimioluminescência. VR: 7 a 53

pg/mL) , 25-hidroxi-vitamina D (Método: Quimioluminescência.VR: 30-100 ng/mL), FSH (Método: Quimioluminescência.VR: Homens: 1.0 a 8.0 mUI/ml; Mulheres: Fase folicular: 4.0 a 13 mUI/ml, período pós-menopausa: 20 a 138 mUI/ml), LH (Método:Quimioluminescência.VR:Homens: 2 a 12mUI/ml, Mulheres: Fase folicular: 1 a 18mUI/ml, período pós-menopausa: 15 a 62mUI/ml), Testosterona total (Método: Quimioluminescência.VR:Homens: 1.95 a 11.38ng/ml) e Estradiol (Método: Quimioluminescência. VR.Mulheres:fase folicular: 39 a 189 pg/ml, período pós-menopausa: <20 pg/ml).

Para a avaliação da densidade mineral óssea, foi realizada a densitometria óssea utilizando a técnica radioabsorciometria de feixes duplos (*dual-energy x-ray absorptometry* – DEXA- Densitometria Óssea), realizada no esqueleto apendicular (fêmur proximal) e esqueleto axial (coluna lombar). Os critérios densitométricos adotados para o diagnóstico foram os sugeridos por Kanis et al , 1994 e adotados pela OMS (Comisión Europea, 1998), segundo este critério ,que leva em consideração o uso de unidades de desvio padrão (DP):

- Um estudo normal é considerado quando o score T é maior ou igual a -1 desvio padrão (-1 DP);

- Osteopenia é definida pela presença de DMO com score T abaixo de -1 DP e acima de -2,5 DP;

- Osteoporose é classificada pela presença de DMO com score T inferior a -2,5 DP; (WHO, 1994).

5.3.4 Fichas Protocolares

As informações obtidas foram introduzidas em fichas protocolares (APÊNDICE A) e posteriormente digitalizadas em banco de dados utilizando-se o *software Microsoft Excel 2003®*.

5.3.5 Análise de dados

Os dados coletados foram estruturados em um banco de dados no programa Microsoft Excel 2003®, no qual também foram confeccionadas tabelas e gráficos para representação dos dados. Posteriormente foram analisados no programa Bioestat 5.0® para a geração de resultados estatísticos que comprovassem a associação de variáveis pertinentes ao estudo, considerando o intervalo de confiança (IC) 95% e nível α 5% (p-valor $\leq 0,05$), isto é, um achado será considerado estatisticamente significativo se valor de “p” for menor ou igual a 0,05 e será considerado sem significância estatística se esse valor de “p” for maior que 0,05.

Nas variáveis quantitativas foram realizadas as medidas de tendência central, sendo calculadas a média e a mediana com seus respectivos desvios padrões.

Os testes Qui-quadrado, teste G, Binomial e Exato de Fisher foram utilizados nas comparações de n amostras independentes, cujas proporções observadas nas diversas modalidades estão dispostas em tabelas de contingência $l \times c$, em que se determinaram as proporções observadas nas diferentes categorias e se estas tinham alguma associação.

O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar os níveis de determinada variável quantitativa entre as amostras, rejeitando-se ou aceitando-se a hipótese de nulidade conforme os valores de “p” obtidos.

O teste t de Student foi usado para comparar duas amostras pareadas, que levou em consideração as diferenças absolutas dos pares de observação das duas amostras, ordenados de acordo com o seu valor.

O teste H (Kruskal-Wallis) foi utilizado para comparar as médias dos postos das k amostras independentes, de mesmo tamanho ou desiguais.

5.3.6 Aspectos Éticos

O presente estudo esteve inserido no projeto de pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Pará (FAPESPA) intitulado: Terapia Antirretroviral e

lipodistrofia: uma abordagem clinicoterapêutica e etiopatogênica, edital MS/CNPq/SECTAM nº 1449578572.

O projeto segue todas as orientações contidas na resolução 196/96-CNS/MS do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical, protocolo 068/2006 (ANEXO).

A avaliação clínico-laboratorial envolvendo os pacientes serão realizados mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido de participação no projeto, sem oferecer riscos.

6. RESULTADOS

Foram estudados 77 pacientes portadores do vírus HIV e da síndrome lipodistrófica, cadastrados no Serviço de Endocrinologia, ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, os quais fazem acompanhamento periódico para rastreamento das possíveis alterações metabólicas decorrentes do uso da terapia antirretroviral.

Desta amostra, 53 pacientes eram do sexo masculino e 24 do sexo feminino (TABELA 1). Nos pacientes do sexo masculino a idade variou de 29 a 66 anos (média de $46,9 \pm 8,81$ anos) e no sexo feminino a variação de idade foi de 32 a 68 anos (média de $48,8 \pm 9,11$ anos) (Teste Kruskal-Wallis $p = 0,329$).

TABELA 1: Distribuição dos pacientes em relação ao sexo

Gênero	N	%
Masculino	53	68,83
Feminino	24	31,16
Total	77	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa.

O peso dos pacientes variou de 36,5 a 84 quilogramas (média de $61,62 \pm 9,82$ Kg) e o Índice de Massa Corporal de 16,4 a 36 kg/m^2 (média de $23,27 \pm 3,22$ kg/m^2). Do total dos pacientes, 64,93% (50/77) apresentavam o IMC compatível com a normalidade, 6,49 % (5/77) estavam desnutridos (IMC < 19 kg/m^2), 15,58% (12/77) apresentavam sobrepeso (IMC ≥ 25 e $\leq 29,9$), 1,29% (1/77) foram considerados obesos em grau 1 (IMC ≥ 30 e $\leq 34,9$) e 1,29% (1/77) foram considerados obesos em grau 2 (IMC ≥ 35 e $\leq 39,9$).

Os pacientes foram classificados de acordo com o tipo de lipodistrofia, sendo que 21 (27,2%) apresentaram a forma atrófica, 3 (3,89%) a forma hipertrófica e 53 (68,83%) a forma mista da lipodistrofia. A tabela 2 apresenta a distribuição dos pacientes com lipodistrofia, divididos nas suas formas de apresentação em atrófica, hipertrófica e

mista, segundo sexo. Houve predominância significativa da forma mista tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino. Observou-se que a forma atrófica foi predominante no sexo masculino.

Tabela 2: Correlação entre sexo e formas de lipodistrofia.

Formas de Lipodistrofia	Sexo			
	Feminino	%	Masculino	%
Mista	19	79,2	34	64,2
Hipertrófica	1	4,2	2	3,8
Atrófica	4	16,7	17	32,1
Total	24	100	53	100

Fonte: Protocolo de pesquisa.

No sexo feminino as medidas da circunferência abdominal estavam elevadas nas formas mistas e lipohipertrófica de lipodistrofia quando comparadas à forma lipoatrófica (Teste de Kruskal- Wallis $p < 0,05$), conforme a tabela 3.

Levando em consideração os três grupos de formas de lipodistrofia (atrófica, hipertrófica e mista), e comparando as medidas da circunferência abdominal entre os grupos, observaram-se resultados estatisticamente significativos tanto no sexo feminino ($p = 0,012$) como no sexo masculino ($p = 0,0003$). Estes resultados evidenciam que existe diferença estatística entre a forma atrófica com a forma hipertrófica e mista da lipodistrofia em relação à medida da circunferência abdominal.

Tabela 3: Correlação entre circunferência abdominal, tipo de lipodistrofia e sexo.

CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL				
Tipos de Lipodistrofia				
SEXO	Atrófica	Hipertrófica	Mista	T. kruskal-Wallis
FEMININO	69,25±7,63	83±0	88,2±9,9	P= 0,012
MASCULINO	78,2±6,21	84,5±12,02	88,25±7,79	P=0,0003

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A prevalência de osteoporose foi de 25,97% (20/77) dos pacientes, sendo que 16,88% (13/77) deles apresentavam osteoporose na coluna lombar, 15,78% (12/77) no colo femoral e 6,49% (5/77) dos pacientes apresentavam osteoporose em ambos os sítios.

Observou-se osteopenia em 61,03% (47/77) dos pacientes, em que 55,84% (43/77) deles apresentavam osteopenia na coluna lombar e 54,54% (42/77) no colo femoral.

A prevalência de osteoporose entre as mulheres foi de 25% (6/24), sendo que a idade média era de 59±6,06 anos, estatisticamente significativa (Teste de Kruskal-Wallis $p < 0,05$) e entre os homens era de 26,42% (14/53) e a idade média 47,5 ± 9,44 anos (Teste de Kruskal-Wallis $p = 0,77$) (Tabela 4). Os valores encontrados para densitometria óssea de acordo com a idade e o sexo, revelaram aumento da prevalência de osteoporose com o aumento da idade somente para o sexo feminino.

Tabela 4: Correlação entre osteoporose e sexo.

SEXO	OSTEOPOROSE		
	SIM	NÃO	TOTAL
FEMININO	6 (25%)	18 (75%)	24 (100%)
MASCULINO	14 (26,4%)	39 (73,6%)	53 (100%)

Teste de Qui-quadrado: $p = 0,881$

Fonte: Protocolo de pesquisa

Tabela 05: Correlação entre idade, sexo e presença de osteoporose.

OSTEOPOROSE	IDADE (ANOS)	
	SEXO	
	FEMININO	MASCULINO
NÃO	45,5 ± 7,30	46,69 ± 8,78
SIM	59 ± 6,06	47,5 ± 9,44
	T. ANOVA $p < 0,05$	T. ANOVA $p = 0,773$

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os valores densitométricos dos pacientes com osteoporose em Colo Femoral foram acentuadamente diminuídos no sexo feminino em comparação ao masculino, sem significado estatístico (Teste ANOVA $p = 0,23$). E em pacientes com osteoporose de Coluna lombar, os valores densitométricos foram menores no sexo masculino (Teste ANOVA $p = 0,7915$) (tabela 6).

Tabela 06: Correlação entre sexo e valores densiométricos em osteoporose.

Sexo	Osteoporose			
	T-Score Colo Femoral		T-score Coluna Lombar	
	Sim	Não	Sim	Não
Feminino	-3,23 ± 0,53	-0,93 ± 0,81	-2,89 ± 0,31	-0,73 ± 0,92
Masculino	-2,84 ± 0,42	-1,14 ± 0,85	-2,94 ± 0,39	-1,25 ± 0,92
Teste ANOVA	P= 0,2368	P=0,3495	P= 0,7915	P=0,0484

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os pacientes apresentavam uma média de 10,98±6,03 anos de diagnóstico do HIV e uma média de 10,27±4,87 anos de tratamento dessa doença. Todos esses pacientes estavam em vigência de terapia antirretroviral fortemente ativa (HAART), que incluíam associações com inibidores de protease, inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo e/ou não nucleosídeo.

Os pacientes com osteoporose apresentavam média de tratamento de 10,2 ± 5,47 anos, sem significativa estatística (ANOVA: valor p= 0,501) quando comparado ao tempo de tratamento dos pacientes sem osteoporose (10,4 ± 4,8 anos) (tabela 7).

Tabela 7: Correlação com tempo de infecção do HIV e a presença de osteoporose.

TEMPO DE INFECÇÃO (ANOS)		
	Osteoporose	Teste Anova
Sim	10,2 ± 5,47	P= 0,501
Não	11,26 ± 6,24	

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A medida do IMC no sexo feminino foi maior em pacientes com osteoporose se comparado ao sexo masculino. (Tabela 8).

Tabela 8: Correlação entre a presença de osteoporose, sexo e IMC

OSTEOPOROSE	SEXO	
	FEMININO	MASCULINO
SIM	26,33 ± 5,82	21,53 ± 10,3
NÃO	23,14 ± 3,12	23,49 ± 2,31

Teste ANOVA - sexo feminino – p= 0,755; sexo masculino - p= 0,00218

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os pacientes com osteoporose de colo femoral apresentavam circunferência abdominal semelhante em ambos os sexos, porém sem significado estatístico (sexo feminino, teste de Kruskal-Wallis p= 0,43 e sexo masculino, teste Anova p= 0,31). (Tabela 9).

Tabela 9: Correlação entre circunferência abdominal, densidade mineral óssea e sexo.

Sexo	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL		
	Osteoporose de Colo Femoral		Teste
	Sim	Não	
Feminino	81 ± 2,64	85 ± 12,6	Kruskal-Wallis p=0,43
Masculino	82,11 ± 8,95	85,31 ± 8,95	Anova p=0,31
Sexo	Osteoporose de Coluna Lombar		
	Osteoporose de Coluna Lombar		Teste
	Sim	Não	
Feminino	82,66 ± 11,79	85,36 ± 11,83	Anova P = 0,63
Masculino	82,14 ± 7,64	85,16 ± 8,83	Anova p= 0,39

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os pacientes do sexo masculino com osteoporose foram mais prevalentes na forma atrófica de lipodistrofia em relação à forma mista, sem significado estatístico. Todavia, no sexo feminino a osteoporose foi mais prevalente nas formas mista de lipodistrofia. (Teste G $p= 0,8$ para sexo feminino e $p=0,08$ para o sexo masculino) (Tabela 10).

Tabela 10: Correlação entre a presença de osteoporose, sexo e tipos de lipodistrofia.

OSTEOPOROSE				
SEXO	FORMAS DE LIPODISTROFIA			Teste G
	Mista	Hipertrófica	Atrófica	
	Sim / Não	Sim / Não	Sim / Não	
F (n=24)	5 / 14	0 / 1	1 / 3	P= 0,828
M (n=53)	6 / 28	0 / 2	8 / 9	P= 0,081

Fonte: Protocolo de pesquisa

A osteoporose em coluna lombar demonstrou ser mais prevalente na forma mista de lipodistrofia e em colo femoral demonstrou ser semelhante entre as formas mista e atrófica de lipodistrofia (Tabela 11).

Tabela 11: Correlação entre densidade mineral óssea e tipos de lipodistrofia.

TIPOS DE LIPODISTROFIA	OSTEOPOROSE	
	COLO FEMORAL	COLUNA LOMBAR
ATRÓFICA	6 (28,6%)	4 (19%)
HIPERTRÓFICA	0 (0%)	0 (0%)
MISTA	6 (11,3%)	9 (17%)

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os pacientes do sexo masculino apresentaram com maior freqüência osteoporose em colo femoral e as pacientes do sexo feminino, maior freqüência em coluna lombar (Tabela 12).

Os pacientes do sexo masculino, apresentaram osteopenia mais frequentemente em coluna lombar, enquanto que os pacientes do sexo feminino apresentaram em maior freqüência osteopenia em Colo Femoral (Tabela 12)

Tabela 12: Correlação entre sexo e densidade mineral óssea

OSTEOPOROSE				
SEXO	Colo Femoral	Intervalo de confiança	Coluna Lombar	Intervalo de confiança
Feminino	3 (12,5%)	2,7- 32,4%	6 (25%)	9,8- 46,7%
Masculino	9 (17%)	8,1- 29,8%	7 (13,2%)	5,5- 25,3%
OSTEOPENIA				
Feminino	13 (54,2%)	32,8- 74,4%	7 (29,2%)	12,6- 51,1%
Masculino	29 (54,7%)	40,4- 68,4%	36 (67,9%)	53,7- 80,1%

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Tabela 13: Correlação entre as médias do IMC, da densidade mineral óssea e sexo.

SEXO	IMC					
	COLO FEMORAL		TESTE ANOVA	COLUNA LOMBAR		TESTE ANOVA
	SIM	NÃO		SIM	NÃO	
MASCULINO	21,3 ± 3,16	23,2 ± 2,52	P=0,05	21,66 ± 3,03	23,1 ± 2,64	P=0,18
FEMININO	25,5 ± 4,85	23,8 ± 4,16	P=0,5	26,3 ± 5,82	23,1 ± 3,12	P=0,11

Fonte: Protocolo de pesquisa.

O IMC apresentou acentuada diferença entre os pacientes com osteoporose em colo femoral e coluna lombar se comparado entre os sexos, sendo no sexo masculino, menor no colo femoral (teste anova $p= 0,05$) e na coluna lombar (teste anova $p= 0,18$) e no sexo feminino, maior em colo femoral (teste anova $p=0,5$) e coluna lombar (teste anova $p=0,11$) (Tabela 13).

Os pacientes com osteoporose que apresentavam a forma atrófica de lipodistrofia tinham o IMC menor se comparado à forma mista, não apresentando significância estatística quando avaliado o IMC destes pacientes com e sem osteoporose (Tabela 14).

Tabela 14: Correlação entre IMC, densidade mineral óssea e tipos de lipodistrofia.

Tipos de lipodistrofia	IMC		Teste
	Osteoporose		
	Sim	Não	
Atrófica	19,73 ± 1,64	20,48 ± 2,61	Anova $p= 0,473$
Mista	25,62 ± 4,54	24,05 ± 1,90	Kruskal-Wallis $p=0,66$

Fonte: Protocolo de pesquisa.

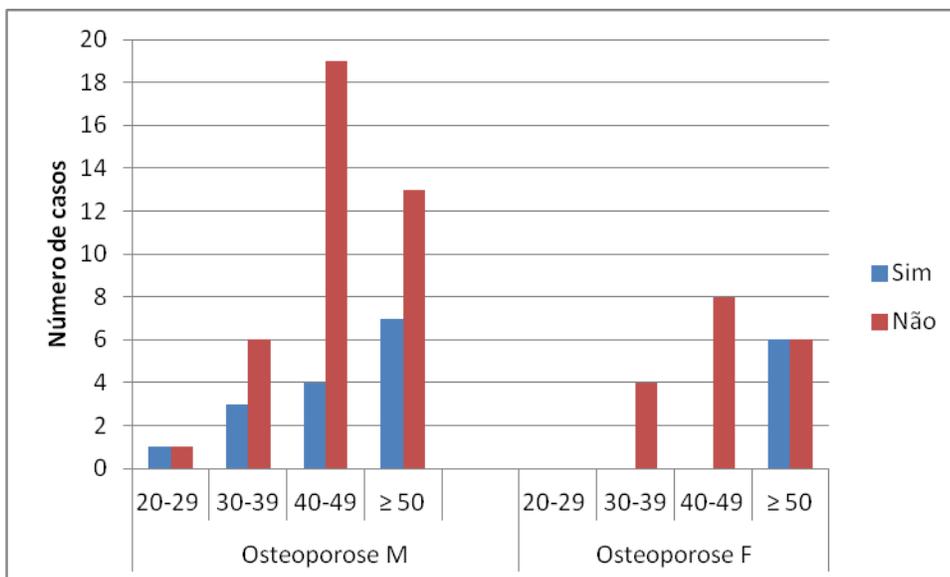


Figura 10: Prevalência da alteração da DMO (osteoporose) de acordo com sexo e a faixa etária.

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Na figura 10, podemos relatar no sexo masculino, a prevalência de osteoporose em todas as sequências de idade, sendo mais importante após 50 anos. Entretanto, no sexo feminino, a prevalência foi marco importante na faixa etária acima de 50 anos, corroborando com a fase de climatério nas mulheres.

Os níveis do PTH em pacientes com osteoporose apresentaram-se elevados se comparados aos níveis dos pacientes sem osteoporose (Teste Anova $p = 0,004$). Enquanto os níveis de 25OHvitamina D em pacientes com osteoporose estavam diminuídos (Teste de Kruskal-Wallis $p=0,03$), os níveis de cálcio ionizado mantiveram-se normais em ambos os sexos e em pacientes com ou sem osteoporose (Teste de Kruskal- Wallis $p=0,89$) (Tabela 15).

Não houve diferença nos níveis de vitamina D entre as formas de lipodistrofia, mas os pacientes que possuíam a forma mista de lipodistrofia e osteoporose apresentavam níveis baixos de vitamina D (Teste anova $p=0,03$) (Tabela 16)

Tabela 15: Correlação da presença de Osteoporose e os níveis de PTH, cálcio ionizado, Vitamina D.

Osteoporose	PTH (pg/mL)	25OHVitamina D (ng/mL)	Cálcio ionizado (MG/dL)
Sim	67,52 ± 16,01	28,72 ± 16,59	1,20 ± 0,13
Não	48,41 ± 18,98	37,37 ± 9,34	1,18 ± 0,72

Anova p = 0.004 T. Kruskal-Wallis p=0,0367 T.Kruskal-Wallis P=0,89

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Tabela 16: Correlação entre os níveis de Vitamina D, densidade mineral óssea e os tipos de lipodistrofia.

Tipos de lipodistrofia	25 (OH) Vitamina D (ng/mL)		Teste Anova
	Sim	Não	
Atrófica	34,45 ± 23,57	43,5 ± 16,26	P= 0,65
Mista	24,14 ± 8,65	35,48 ± 8,42	P=0,03

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Tabela 17: Correlação entre níveis de vitamina D e tipos de lipodistrofia

25(OH) vitamina D (MG/dL)	
Tipos de lipodistrofia	25(OH)vitamina D (mg/dL)
Atrofica	37,46 ± 20,29
Hipertrófica	40,20 ± 0
Mista	31,12 ± 9,96
Teste Anova	P= 0,608

Fonte= Protocolo de pesquisa.

Os pacientes portadores da forma mista e atrófica de lipodistrofia com osteoporose apresentavam níveis de PTH aumentados. (Teste Anova $p = 0,2$ / Kruskal-Wallis $p=0,009$) (Tabela 18).

Tabela 18: Correlação entre a presença de osteoporose, níveis de PTH e cálcio ionizado.

Tipos de lipodistrofia	PTH (pg/mL)		Teste	Cálcio ionizado (MG / dL)		Teste
	Osteoporose			Osteoporose		
	Sim	Não	Sim	Não		
Atrófica	65,95 ± 26,76	50,44 ± 15,42	Anova $p=0,2$	1,16 ± 0,06	1,19 ± 0,04	Anova $p=0,3$
Mista	68,56 ± 5,35	47,58 ± 20,45	Kruskal-Wallis $p=0,009$	1,22 ± 0,17	1,17 ± 0,80	Kruskal-Wallis $p=0,6$

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os níveis de LH e FSH foram elevados em pacientes com osteoporose, porém os pacientes portadores da forma mista de lipodistrofia com osteoporose apresentaram níveis maiores (Teste de Kruskal Wallis $p= 0,07$) (Tabela 19).

Tabela 19: Correlação entre a presença de osteoporose, os níveis de LH e FSH e os tipos de lipodistrofia.

Tipos de lipodistrofia	LH (mUi/ml)		Teste Kruskal-Wallis	FSH (mUi/ml)		Teste Anova
	Osteoporose			Osteoporose		
	Sim	Não		Sim	Não	
Atrofica	12,16 ± 6,48	12,55 ± 14,88	P=0,07	24,10 ± 33,67	15,63 ± 24,12	P=0,5
Mista	22,50 ± 17,41	10,66 ± 10,50	P=0,07	30,41 ± 25,26	18,17 ± 23,15	P=0,14

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os níveis de Testosterona Total no sexo masculino não apresentaram diferença estatística entre os pacientes com e sem osteoporose (Teste T de student $p= 0,15$).

Tabela 20: Níveis séricos de Testosterona em pacientes do sexo masculino conforme a presença ou ausência de osteoporose.

Osteoporose	Testosterona Total (ng/mL)
	Nível sérico
Sim	6,67 ± 2,35
Não	5,66 ± 2,06
Teste t de student	$p= 0,15$

Fonte : Protocolo de Pesquisa.

Os níveis de Estradiol no sexo feminino estavam acentuadamente diminuídos em pacientes com osteoporose, tendo em vista a maior prevalência de osteoporose em mulheres acima de 50 anos (Fígura 10) (TABELA 21).

No sexo feminino, os níveis de estradiol estavam diminuídos nas pacientes com osteoporose, ou seja, nessa casuística, pacientes acima de 50 anos, na menopausa. E

no sexo masculino, os níveis de estradiol encontravam-se diminuídos nos pacientes com osteoporose. Logo, os níveis de estradiol parece ser fator importante no sexo masculino para manutenção da densidade mineral óssea (Tabela 22).

Tabela 21: Níveis séricos de Estradiol no sexo feminino em pacientes com osteoporose.

Estradiol (pg/mL)	
Osteoporose	Nível Sérico
Não	62,0 ± 54,6
Sim	12,50 ± 14,63
Teste de Kruskal-Wallis	p=0,08

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Tabela 22: Níveis de Estradiol no sexo masculino em pacientes com osteoporose.

Estradiol (pg/mL)	
Osteoporose	Nível sérico
Não	31,82 ± 15,08
Sim	17,36 ± 24,64
Teste ANOVA	p=0,0979

Fonte: Protocolo de pesquisa

Entre os pacientes, somente 6,49% (5/77) eram tabagistas e 93,50% (72/77) não tabagistas.

Não houve ocorrência de osteoporose entre os pacientes tabagistas (Teste exato de Fisher: p= 0,2061) (tabela 23)

Tabela 23: Correlação entre a presença de osteoporose e tabagismo

Tabagismo	Osteoporose	
	Sim	Não
Sim	0	5 (100%)
Não	20 (28,2%)	51 (71,8%)

Teste exato de Fisher: $p = 0,2061$

Fonte: Protocolo de pesquisa.

8 DISCUSSÃO

O perfil epidemiológico da infecção pelo vírus HIV vem sofrendo grandes modificações com os avanços na terapia antirretroviral. Houve queda expressiva na morbi-mortalidade do paciente infectado pelo HIV e, por conseguinte, aumento da sobrevivência. A população soropositiva está envelhecendo e mais exposta às complicações da cronificação da doença e ao uso prolongado dos antirretrovirais.

As alterações no metabolismo ósseo têm sido observadas há pelo menos duas décadas do curso da doença causada pelo HIV, e a redução da densidade mineral óssea cada vez mais reconhecido nesta população. Porém, ainda permanece desconhecida se a causa está relacionada à própria infecção pelo HIV, pela terapia antirretroviral, tradicionais fatores de risco ou à combinação dos três (TEBAS, 2000).

Houve certa dificuldade em encontrar artigos em assuntos correlatos, pois a maioria dos artigos realizados avaliavam as alterações da densidade mineral óssea utilizando sempre grupos comparativos de pacientes HIV positivos em uso de TARV, ou virgens de tratamento e/ou ainda pacientes saudáveis como grupos controle. No presente estudo, tivemos a oportunidade de analisar somente pacientes já portadores de lipodistrofia e em uso da TARV, sendo avaliadas as alterações do metabolismo ósseo, nesta população específica.

Há evidências de que o vírus HIV está associado à diminuição da DMO e ao aumento do risco de fraturas. A detecção e tratamento precoce da osteoporose tem lugar central na estratégia de saúde pública, evitando assim o aumento da morbidade e mortalidade que as fraturas por fragilidade podem causar, sendo considerável a prevalência entre os portadores do vírus HIV.

No futuro, melhorias no tratamento de HIV podem resultar em melhores condições de vida a esses pacientes, com menor prevalência de fatores de risco conhecidos para osteoporose, incluindo baixo peso corporal. A abordagem desses fatores pode vir a ser a estratégia mais eficaz para a proteção óssea nestas populações. A avaliação do metabolismo ósseo deveria fazer parte dos cuidados de rotina para todos os pacientes com HIV, e aqueles com fatores de risco para osteoporose deveriam ser encaminhados para a realização de Densitometria Óssea. A

terapia de proteção óssea com bisfosfonados deve ser considerada em pacientes com um T-score < -2,5 e naqueles com história de fratura, após a exclusão de osteomalácia.

Muitos fatores contribuem para o aumento da prevalência de osteoporose em pacientes HIV positivos, provavelmente incluindo efeitos independentes da infecção pelo HIV e da TARV.

Este estudo encontrou em sua amostragem a maioria dos pacientes do sexo masculino, com a média de idade de 46,9 anos. Cazanave et al (2008) encontraram em seu estudo, em uma amostragem de 492 pacientes HIV positivos, sendo que 73% eram do sexo masculino, com a idade média de 43 anos, mas apenas 28,5% eram portadores de lipodistrofia (CAZANAVE,2008).

Analisando-se as formas de apresentação da lipodistrofia, encontrou-se maior prevalência da forma mista (68,8%), seguida da forma atrófica, sendo pouco frequente a forma hipertrófica; houve predominância significativa da forma mista tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino. E a forma atrófica foi predominante no sexo masculino. Em um estudo Coorte Aquitaine (1999), em que 61% dos pacientes faziam uso de IP, 38% apresentaram lipodistrofia, 21% dos pacientes apresentavam acúmulo de gordura em região abdominal, e 10% também apresentavam perda de gordura periférica. Tien e Grunfeld (2004) encontraram similares estimativas: para qualquer lipodistrofia a frequência era de 30 a 62%, lipoatrofia periférica de 22 a 38 %, e qualquer acúmulo de gordura central de 18 a 45% (THIÉBAUT, 2000; TIEN, 2004; WARD,1999; MILLER, 2003).

Em outro estudo transversal, Bedimo et al (2008) avaliaram a presença de redistribuição da gordura corporal em homens e mulheres infectados pelo HIV comparando com controles sem HIV, e descobriu que a lipoatrofia periférica foi significativamente mais freqüente em homens e mulheres infectados pelo HIV em relação aos controles ($P < 0,001$), enquanto a lipohipertrofia central era menos freqüente em homens infectados pelo HIV e tinha frequência semelhante em mulheres infectadas pelo HIV, em comparação com controles (BEDIMO,2008).

Os distúrbios do metabolismo lipídico e o armazenamento anormal da gordura vista na síndrome lipodistrófica do HIV podem ser semelhantes àquelas observadas na síndrome metabólica que, de acordo com International Diabetes Federation (IDF), o

ponto de corte seria para o sexo masculino 94 cm, e sexo feminino 80 cm (IDF, 2005). Neste estudo, foram encontradas medidas da circunferência abdominal elevadas nas formas mista e hipertrófica de lipodistrofia do sexo feminino, confirmando a necessidade de avaliação dos riscos da presença da síndrome metabólica.

Existe alta prevalência de desmineralização óssea entre os pacientes HIV infectados, no estudo atual, assim como em outros estudos encontramos alteração relacionada a baixa densidade mineral óssea, comum entre os pacientes infectados pelo HIV, sendo que foi encontrado osteopenia em 61,03% dos pacientes e a prevalência de osteoporose entre as mulheres foi de 25%, com a idade média de 59 anos, estatisticamente significativa (Teste de Kruskal-Wallis $p < 0,05$) e entre os homens era de 26,42% e a idade média 47,5 anos (Teste de Kruskal-Wallis $p = 0,77$) (CALMY, 2009; CAZANAVE, 2008, BROWN, 2004).

Em outro estudo transversal (Estudo Aquitaine), foi encontrada osteopenia em 54,6% dos homens e 51,1% das mulheres, e osteoporose em 33,7% dos homens e 8,3% das mulheres. No estudo Aquitaine, a idade avançada, a transmissão por grupos homossexuais, baixo IMC e baixa carga viral representaram influência negativa na massa óssea dos homens. Nas mulheres a influência na massa óssea foi relacionada à idade avançada e nadir da contagem de linfócitos CD4 (CAZANAVE, 2008). Brown et al, descreveram a prevalência de 23% de baixa DMO, sendo 20% osteopenia e 13% osteoporose (BROWN, 2004).

O acúmulo da gordura abdominal visceral e atrofia da gordura subcutânea são bem descritas em pacientes recebendo TARV, mas a relação entre estas mudanças na composição corporal e na densidade mineral óssea permanece desconhecida. Paton et al. (1997) não observaram osteopenia significativa entre os pacientes investigados previamente a introdução da terapia antirretroviral combinada. Em contraste, Tebas et al (2000) demonstraram a redução da massa óssea em pacientes recebendo inibidor de protease. Entretanto, o mecanismo de redução da DMO na lipodistrofia do HIV ainda permanece incerto (TEBAS et al, 2000).

Marlous et al (2000) demonstraram em seu estudo que metade dos pacientes não tratados apresentavam redução de DMO, sendo que 45% tinham osteopenia e 6% osteoporose, no início do curso da infecção pelo HIV, antes da influência pela

TARV, sendo então relacionado à maior idade, baixo IMC e níveis de TSH (MARLOUS, 2000).

Em meta-análise de 20 estudos, Brown e Qaqish acharam que a prevalência de osteopenia/osteoporose foi significativamente maior em pacientes tratados com a terapia antirretroviral do que se comparados a pacientes virgens de tratamento, e também foi maior em grupos tratados com inibidores de protease (IP) se comparado a pacientes que não usavam IP, ou pacientes usando HAART em geral. No entanto, as medições da DMO foram muitas vezes obtidas logo após o início do regime HAART e, conseqüentemente, a DMO pode ter refletido o agravamento da doença que levou a introdução de HAART, com correspondente diminuição da DMO, em vez dos efeitos da terapia. Além disso, muitos dos estudos incluídos não levaram em consideração a gravidade da doença HIV.

Na prática percebe-se que o uso dos IP é considerado regime eficaz de tratamento, mas percebe-se, com o aumento da toxicidade, que deve ser reservado para pacientes com doença mais grave, e que estes já possuem risco aumentado de osteoporose (BROWN et al, 2006).

Brown et al (2006) sugeriram que a TARV está associada com a perda óssea, pelo menos durante os primeiros anos após o tratamento ter sido iniciado (BROWN, 2006).

Neste trabalho, não foi encontrada diferença estatística entre o tempo de tratamento do HIV e a presença ou não de osteoporose. Tivemos dificuldade em avaliar a influência da TARV nestes pacientes, pois muitos destes pacientes tiveram seu esquema de antirretrovirais modificado durante a pesquisa.

Os pacientes que iniciaram a terapia com um alto índice T-Score podem levar maior tempo para atingir valor correspondente a osteopenia ou osteoporótico, sugerindo, de forma não clara, que não existe relação entre o tempo de tratamento e a DMO. Estudos prospectivos serão necessários para esclarecer essa questão. Como a osteoporose é um processo lento, vários anos de TARV podem acelerar a perda típica do mineral óssea que ocorre com o avançar da idade. Estudos prospectivos sequenciais comparando regimes antirretrovirais, com e sem o uso de IPs, serão necessários para estabelecer definitivamente o papel dos componentes individuais dos

regimes antirretrovirais na patogênese dessa aparente complicação da terapia (TEBAS,2000).

As pacientes do sexo feminino apresentavam acentuada diminuição dos valores densitométricos em colo femoral, sem significado estatístico. Enquanto que no sexo masculino os valores são menores em coluna lombar. Verificou-se também que houve maior frequência de osteoporose em homens na forma atrófica e em mulheres na forma mista de lipodistrofia, porém também sem significado estatístico. A osteoporose em coluna lombar demonstrou ser mais prevalente na forma mista e em colo femoral em ambas as formas mistas e atrófica. Levando em consideração estes resultados apresentados, vários trabalhos também sugerem que haja efeito inverso do aumento da gordura visceral na DMO em nível de coluna lombar, assim como o efeito protetor do peso e, portanto, do aumento do IMC, na DMO em nível de colo femoral (CALMY et al, 2009; ARNSTEN et al., 2006; ARNSTEN et al, 2007).

O IMC apresentou acentuada diferença entre os pacientes com osteoporose em colo femoral e coluna lombar se comparado entre os sexos, sendo no sexo masculino menor no colo femoral e na coluna lombar, e no sexo feminino, maior em colo femoral e coluna lombar. Então os homens com osteoporose, principalmente em colo femoral, apresentam IMC mais baixo, assim como em coluna lombar, sem significado estatístico. O mesmo não ocorre no sexo feminino, em que o IMC esteve maior, provavelmente por ter maior prevalência no período pós-menopausa.

O peso corporal, representado neste estudo pelo aumento do IMC, exerce estímulo mecânico sobre o tecido ósseo, o que é necessário à osteogênese. O aumento progressivo no índice de massa corpórea correlacionou-se positivamente, o aumento pronunciado e estatisticamente expressivo em colo femoral em homens (REID, 2002). Neste estudo, o IMC apresentou valores maiores em mulheres com osteoporose, mas sem significado estatístico, porém o mesmo não ocorreu entre os homens, que demonstraram IMC menor nos casos de osteoporose de colo femoral ($P < 0.05$) e maior em pacientes sem osteoporose.

E em alguns estudos, o baixo IMC emergiu como fator de risco independente para baixa DMO em indivíduos infectados (CASSETI,2007;ARNSTEN, 2007). Em contrapartida, o excesso de peso exerce fator de proteção sobre a perda de massa

óssea, tendo um papel importante na proteção óssea, mas o excesso de peso não deveria ser considerado como fator protetor entre as mulheres sobre o risco (ARNSTEN,2006). Ademais, sugere-se que a associação entre a infecção pelo HIV e a DMO foi mais importante quando se correlaciona a pacientes magros ou com o peso normal do que em pacientes sobrepeso ou obeso. (ARNSTEN,2006)

Entre mulheres osteoporóticas, o colo femoral foi discretamente mais comprometido que a coluna lombar. Além disso, houve aumento da prevalência de osteoporose de acordo com o envelhecimento somente no sexo feminino. O processo de envelhecimento causando atrofia óssea e também a influência da ação superposta de deficiência estrogênica (ROSSI, 2008), bem como efeitos da própria infecção pelo HIV ou uso da TARV, mas posteriores estudos devem ser realizados para confirmação destes dados.

Analisando a idade, é importante ressaltar a presença de osteoporose em todas as faixas etárias do sexo masculino, não estando associado à idade, enquanto que no sexo feminino, a frequência foi mais importante após os 50 anos.

Arnsten et al (2007) encontraram maior frequência de diminuição da DMO em homens infectados por HIV acima de 50 anos, 14% a mais que a população em geral, sendo comparado a similares prevalências de baixa DMO entre homens jovens e mulheres infectadas pelo HIV (ARNSTEN,2007).

Hoje em dia, com uma proporção crescente de pessoas infectadas pelo HIV pessoas com idade de 50 anos, a doença óssea está se tornando um dos mais importantes fatores de comorbidade. Não está claro se as altas taxas de osteopenia em homens acima de 50 anos irão traduzir um aumento das taxas de fraturas após um período adicional de 10-20 anos de tratamento antirretroviral. Calmy et al (2009) apresentaram a prevalência de fraturas 60% maior em adultos infectados pelo HIV do que em não infectados pelo HIV (CALMY,2009).

A gradual desmineralização óssea é característica habitual do envelhecimento. Homens e mulheres começam naturalmente a perder massa óssea a partir dos 35 anos

de idade, e as mulheres sofrem aceleração deste processo após a menopausa (TEBAS, 2000).

Um dos mecanismos pelos quais atua o estrogênio (estradiol) no metabolismo ósseo é por meio da sua ligação com receptores na superfície dos osteoblastos, mas, sobretudo, pela inibição da liberação de fatores ativadores dos osteoclastos. A deficiência de estrogênio causa, por exemplo, o decréscimo na secreção de TGF- β , o qual atua tanto na mitogênese osteoblástica quanto na diminuição do recrutamento e atividade reabsortiva dos osteoclastos, resultando assim em aumento da destruição não seguida de aumento da deposição de matriz óssea. Como citado anteriormente, a coluna lombar é constituída de osso mais ativo metabolicamente e, por esta razão, sofre mais com o desequilíbrio das ações de formação e reabsorção ósseas. Avaliando-se a influência da queda dos níveis estrogênicos, encontrou-se, como esperado, maior prevalência de mulheres com osteoporose com 50 anos ou mais, sendo o sítio mais acometido a coluna lombar (AMADEI et al. 2006; ROSSI, 2008).

Os estudos realizados antes da era TARV e outros recentes obtiveram similares conclusões. A hipótese de que a ativação sistêmica das células T *in vivo* eleva ao aumento do ligante da osteoprotegerina e aumento da osteoclastogênese e perda óssea, explica a interação da infecção pelo HIV e a desmineralização óssea (ARNSTEN et al., 2006).

Em relação às dosagens laboratoriais, os níveis de 25OH vitamina D encontravam-se diminuídos nos pacientes com osteoporose, principalmente nos pacientes portadores da forma mista de lipodistrofia. Os níveis de PTH encontravam-se elevados nos pacientes com osteoporose e, assim como a 25OHvitamina D, também mais elevado na forma mista. Estando normais os níveis de cálcio sérico.

Há vários mecanismos propostos para explicar a deficiência de vitamina D em pacientes HIV positivos, entre eles: a) O próprio vírus diminuir os níveis de vitamina D pela da ação pró-inflamatória das citocinas como TNF; b) O consumo da 25(OH) vitamina D pelos macrófagos e linfócitos com o progresso da doença; e c) O tipo de antirretrovirais usados como inibidores de protease que bloqueiam a hidroxilação da 25(OH)vitamina D (25-hidroxicolecalciferol) e a bioativação da 1,25 (OH)₂ vitamina D (1,25 dihidroxivitamina D) nos rins, enquanto que os inibidores de transcriptase reversa

não nucleosídeo aumentam o catabolismo da 25 (OH) vitamina D e da 1,25 (OH)₂ vitamina D (BANDEIRA,2010).

Os níveis de Testosterona Total nos pacientes do sexo masculino não apresentaram diferença estatística entre os pacientes com e sem osteoporose (Teste t de Student $p= 0,15$).

Embora o hipogonadismo e, portanto, a deficiência de testosterona seja a principal causa identificável de osteoporose masculina (ANAPOORNA et al. 2004), nesta pesquisa, apesar da média de testosterona ter sido mais baixa em pacientes com osteoporose, esta diferença não foi significativa, o que pode se dever ao tamanho pequeno da amostra. Em seu estudo, Arnsten et al. (2007) descreveram baixos níveis de testosterona como fator de risco para baixa densidade mineral óssea.

No sexo feminino, os níveis de estradiol estavam diminuídos nas pacientes com osteoporose, ou seja, nesta casuística, pacientes acima de 50 anos, na menopausa. E no sexo masculino, os níveis de estradiol encontravam-se diminuídos nos pacientes com osteoporose. Logo, os níveis de estradiol parecem ser fator importante no sexo masculino para manutenção da densidade mineral óssea.

A relação entre a deficiência estrogênica na mulher e a perda de massa óssea está totalmente esclarecida. A perda natural do estrógeno ou por remoção cirúrgica dos ovários é importante causa de osteoporose. Em contraste, os homens não presenciam a perda óssea dramática, com exceção de gonadectomia ou indução medicamentosa, não possuindo o equivalente a menopausa feminina e, portanto, não manifestam uma fase rápida de perda óssea, apesar de sofrer a perda óssea relacionada à idade. Porque os níveis séricos de Testosterona totais diminuem apenas marginalmente com a idade, assumiu-se que os homens permanecem protegidos ao longo de suas vidas (LEDER, 2003).

O Estrógeno tem papel fundamental na regulação do metabolismo ósseo em homens. Assim como o estrógeno, a testosterona, não menos importante, tem efeito na reabsorção óssea, e claramente ajuda a manter a formação óssea, e talvez mais importante, fornece o substrato necessário para a aromatização para Estradiol nos testículos e nos tecidos periféricos, incluindo o osso.

Com o passar dos anos, vários estudos testemunharam o acúmulo de evidências de que a ação do estrógeno é muito importante no metabolismo ósseo masculino. Estudos também sugerem que a suficiência dos níveis de estrógeno é necessária para os homens, e que também sofrem diminuição de seus níveis com o envelhecimento. Portanto, medir os níveis de estradiol em homens idosos pode ser ferramenta útil para identificar aqueles com risco de aumento de perda óssea e fraturas. Além disso, quando esse nível está diminuído, há chance maior de resposta ao tratamento com moduladores seletivos dos receptores de estrógeno, ou talvez até reposição com testosterona, e seus efeitos no osso podem ser mediados pela sua aromatização em estrogênio (KHOSLA et al, 2002).

Não houve ocorrência de osteoporose entre os pacientes tabagistas. Não podendo então correlacionar neste trabalho esse fator de risco importante na gênese da osteoporose. O tabagismo se mostrou fator de risco no estudo de Cazanave et al (2008).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos fatores contribuem para o aumento da prevalência de osteoporose em pacientes HIV positivos, provavelmente incluindo efeitos independentes da infecção pelo HIV e da HAART.

Deste estudo, concluímos que:

- A prevalência de osteopenia foi de 61,03%, sendo 55,84% em coluna lombar e 54,54% no colo femoral. e de osteoporose foi de 25,97% dos pacientes, sendo 16,88% na coluna lombar, 15,78% no colo femoral e 6,49% dos pacientes em ambos os sítios.

- Houve prevalência similar entre os sexos, 25% para o sexo feminino e 26,42% para o sexo masculino entre os pacientes com osteoporose, sendo que a prevalência aumenta de acordo com a idade somente no sexo feminino, com sítio mais acometido sendo a colo femoral e a faixa etária ≥ 50 anos mais acometida por osteoporose.

- Não houve associação entre a forma de lipodistrofia e osteoporose, porém os pacientes do sexo masculino apresentaram mais osteoporose na forma atrófica e do sexo feminino a forma mista de lipodistrofia, no entanto a forma mista parece estar associada à diminuição da DMO em nível de coluna.

- Não houve casos de osteoporose em mulheres no menacme, sugerindo ser o estrógeno fator protetor contra o aparecimento da osteoporose no período pré-menopausa em mulheres com síndrome lipodistrófica, enquanto no sexo masculino houve presença de osteoporose em todas as faixas etárias.

- Houve discreta tendência ao efeito protetor do aumento do IMC sobre a densidade óssea, no colo femoral dos pacientes do sexo masculino, não ocorrendo tal tendência no sexo feminino.

- Podemos então sugerir que o IMC é fator importante na evolução para diminuição da DMO no sexo masculino, enquanto que no sexo feminino sofre influência apenas no período pós-menopausa.

- Não houve diferença significativa nos níveis de testosterona entre pacientes do sexo masculino com ou sem osteoporose.

- Os níveis de vitamina D se mostraram diminuídos em pacientes com osteoporose, assim como os níveis de PTH estavam aumentados nestes pacientes,

podendo assim demonstrar aumento de PTH secundário a uma deficiência de vitamina D.

- O tabagismo, apesar de classicamente associado como fator de risco para alterações do metabolismo ósseo, não se mostrou como tal nesta casuística.

REFERÊNCIAS

ABRAHAMSEN, B.; HANSEN, T. B.; BJORN JENSEN, L.; HERMANN, A. P.; EIKEN, P. Site of Osteodensitometry in Perimenopausal Women: correlation and limits of agreement between anatomic regions. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 12, n. 9, p. 1471-1479, set., 1997.

ALLEN, S. H.; MORRE, A. L.; TYNER, M. J.; HOLLOWAY, B. J.; JOHNSO, M. A. Osteonecrosis of the knee in a patient receiving antirretroviral therapy. **International Journal of STD & AIDS**. V. 13, n. 11, p. 792-794, nov., 2002.

AMADEI, S. U.; SILVEIRA, V. A.; PEREIRA, A. C.; CARVALHO, Y. R.; ROCHA, R. F. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 1, p. 5-12, fev., 2006.

AMIEL, C.; A OSTERTAG, A.; SLAMA, L.; BAUDOIN, C.; T N GUYEN, T. N.; LAJEUNIE, E. NEIT-NGEILH, L.; ROZENBAUM, W.; VERNEJOU, MC De. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. **Journal of Bone and Mineral and Research**, v. 19, n. 3, p. 402-409, mar. 2004.

ANASTOS K.; LU D.; SHI O; MULLIGAN K; TIEN PC; FREEMAN R; et al. The Association of Bone Mineral Density With HIV infection and antirretroviral treatment in women. **Antivir Ther.**;12 (7):1049-58, 2007.

ANNAPOORNA, N.; RAO, G. V.; REDOY, N. S.; RAMBABU, P.; RAO, K. R. S.S. An Increased Risk Of Osteoporosis during Acquired Immunodeficiency Syndrome. **International Journal of Medical Sciences**, v. 1, n. 3, p. 152-164, ago. 2004.

Antirretroviral Therapy Cohort Collaboration (ATCC). Life expectancy of individuals on combination antirretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008; 372(9635):293–299.

ARNSTEN, J. H.; FREEMAN, R.; HOWARD, A. A.; FLORIS-MOORES, M.; Lo, Y.; KLEIN, R. S. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk HIV infection. **AIDS**, v. 21, n. 5, p. 617-623, mar., 2007.

AVECILLA LS, et al: Professional certification and site accreditation in bone densitometry. **J Clin Densitometry** 1: 81-89, 1998.

BANDEIRA, F.; CARVALHO, E. H.; GELENSKE, T. ALBUQUERQUE, M. F. P. M. Densidade mineral óssea em mulheres infectadas pelo vírus do HIV e tratadas com terapia antirretroviral: uma revisão sistemática. **Arq Bras Endocrinol Metab.**; 54/2:227-245.2010.

BANDEIRA F.; GRIZ L.; FREESE, E. LIMA, D. L.; THÉ, A. C.; DINIZ, E. T.; MARQUES, T. F.; LUCENA, L. S. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. **Arq Bras Endocrinol Metab**, vol.54, no. 2, p.227-232. Mar 2010.

BORDERI, M. Multifattorialità del danno osseo da HIV/HAART. **Le Infezioni in Medicina**, n. 3, p. 117-124, Sep. 2006.

BORJAILLE, B. P.; BRANDÃO, L. R.; HASSEGAWA, T. M.; ROSA, R. F.; ANTÔNIO, S. F.; CHAHADE, W. H. Osteonecrose e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n.1, p. 36-44, jun., 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. **Manual clínico de alimentação e nutrição na assistência a**

adultos infectados pelo HIV. Brasília: MS, 2006a. Disponível em: <www.aids.gov.br>. Acesso em: DIA mai. 2008.

_____. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2006.** Brasília: MS, 2006b. Disponível em: <www.aids.gov.br>. Acesso em: DIA mai. 2008.

_____. **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV – 2008.** Brasília: MS, 2008a. Disponível em: <www.aids.gov.br>. Acesso em: DIA mai. 2008.

_____. **Programa Brasileiro de DST e AIDS.** Brasília: MS, 2008b. Disponível em: <www.aids.gov.br>. Acesso em: mai. 2008.

_____. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Manual de Tratamento da Lipoatrofia Facial.** Recomendações para o preenchimento facial com polimetilmetacrilato em portadores de HIV/AIDS. Brasília: MS, 2009. Disponível em: <www.aids.gov.br>. Acesso em: DIA abr. 2009.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** Brasil, v. 34, n. 2, p. 207-217, mar./abr., 2000.

BROWN, J. P.; JOSSE, R. G. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. **Canadian Medical Association Journal,** v. 167, n. 10, p. 31-34, nov., 2002.

BROWN, T.T.; XU, X.; JOHN, M.; SINGH, J.; KINGSLEY, L.A.; PALELLA, F. J.; WITT, M.D.; MARGOLICK, J. B.; DOBS, A. S. Fat distribution and longitudinal anthropometric changes in HIV-infected men with and without clinical evidence of lipodystrophy and

HIV-uninfected controls: A substudy of the Multicenter AIDS Cohort Study. **AIDS Research and Therapy**, v. 6, n. 8, p. 1-8, mai. 2009.

BRUERA, D.; LUNA, N.; DAVID, D. O.; BERGOGLIO, L. M.; ZAMUDIO, J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antirretroviral therapy. **AIDS**, v. 17, n. 13, p. 1917-1923, set., 2003.

BUSTAMANTE, C. Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida. **Clínica y Ciencia**. Actualización en infectología, v. 1, n. 6, p. 39-46, nov., 2003.

BORDERI, M. Multifattorialità del danno osseo da HIV/HAART. **Le Infezioni in Medicina**, n. 3, p. 117-124, Sep. 2006.

BROWN TT; LI X; COLE SR; KINGSLEY LA; PALELLA F.; RIDDLER S; et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. **Arch Intern Med**;165:1179-84.2005.

BROWN T.T.; RUPPE M.D.; KASSNER R. 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**; 89:1200-6.2004.

____ NIH Consensus Statement 111: Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy 17: 1-36, 2000.

____. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Geneva, 1994.

BHASKARAN K. ; HAMOUDA O. ; SANNES M. et al. CASCADE Collaboration. *Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population.* **JAMA**; 300(1):51–59.2008.

BROWN, T. T.; COLE, S. R.; KINGSLEY, L. A.; RIDDLE, S. E. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. **Arch Intern Med**; 165:1179-84, 2005.

CALMY, A.; FUX, C. A.; NORRIS, R.; VALLIER, N.; DELHUMEAU, C.; SAMARAS, K.; HESSE, K.; HIRSCH, B.; COOPER, D. A.; CARR, A. Low Bone Mineral Density, Renal Dysfunction, and Fracture Risk in HIV Infection: A Cross-Sectional Study. **The Journal of Infectious Disease**, v. 200, n. 11, p. 1746-1754, dez. 2009.

CALZA, L.; MANFREDI, R.; MASTROIANNI, A.; CHIODO, F. Osteonecrosis and highly active antiretroviral therapy during HIV infection: report of a series and literature review. **AIDS Patient Care STDS**, v.15, n. 7, p. 385 -389, jul., 2001.

CAMPOS, L. M. A.; LIPHAUS, B. L.; SILVA, C.A.; PEREIRA, R. M. Osteoporose na infância e na adolescência. **Jornal de Pediatria**. v. 79, n. 6, p. 481-488, 2003.

CANALIS, E. The hormonal and local regulation of bone formation. **Endocrine Reviews**, v. 4, n. 1, p. 62-77, 1983.

CARR, A.; WORKMAN, C.; SMITH, D. E.; HOY, J.; HUDSON, J.; DOONG, N.; MARTIN, A.; AMIN, J.; FREUND, J.; LAW, M.; COOPER, D. A.; Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. **Journal of the American Medical Association**, V. 288, p. 207-215, 2002.

CARR, A.; EMERY, S.; LAW, R.; PULS, R.; LUNDGREEN, J. D.; POWDERLY, G. H. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. **The Lancet**, v. 361, n. 9359, p. 726-735, mar., 2003.

CARR, A.; COOPER, D. A. Lipodystrophy Associated with an HIV-Protease Inhibitor. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 18, p. 1296, Oct., 1998.

CASAVANTES, L. C.; GOTTLIEB, M. Bio-Alcamid, a high-volume injectable prosthesis for facial reconstruction in HIV-related lipoatrophy: a report on 100 patients. **Antiviral Therapy**, v. 9, n. 1, p.37-42, 2004.

CASSIDY, J. T. Osteopenia and osteoporosis in children. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v.17, n. 2, p. 245-250, 1999.

CASTELO FILHO, A.; ABRAÃO, P. Alterações metabólicas do paciente infectado por HIV. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 1, p. 5-7, fev. 2007.

CAZANAVE, C.; DUPON, M.; LAVIGNOLLE-AURILLAC, V.; BARTHE, N.; LAWSON-AYAYI, S.; MEHSEN, N.; MERCIÉ, P.; MORLAT, P.; THIEBAUT, R.; DABIS, F. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. **AIDS**, v. 22, n. 3, p. 395-402, jan., 2008.

CHETTY, R. Vasculitides associated with HIV infection. **Journal of Clinical Pathology**, v. 54, n. 4, p. 275-278, abr., 2001.

CHIU, K. M.; ARNOUD, C. D.; JU, J.; MAYES, D.; BACCHETTI, P.; WEITZ, S.; KELLER, T. E. Correlation of estradiol, parathyroid hormone, interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor during the normal menstrual cycle. **Bone**, v. 26, n. 1, p. 79-85, jan., 2000.

CHRISTEFF, N.; MELCHIOR, J. C.; DE TRUCHIS, P.; PERRONNE, C.; NUNEZ, E. A.; GOUGEON, M. L.. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. **AIDS**. v.13, n. 16, p. 2251-2260, nov., 1999.

COMPSTON, J. E. Sex steroids and bone. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 1, p. 419-447, jan., 2001.

COSSARIZA, A.; MOYLE, G.; Antirretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. **AIDS**, v. 18, n. 2, p. 137-151, jan., 2004.

COSTA-PAIVA, L.; HOROVITZ, A. P.; SANTOS, A. O.; FONCECHI-CARVASAN, G. A.; PINTO-NETO, A. M. Prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 25, n.7, p. 507-512, 2003.

COTTER, E.; MALLON, P.; DORAN, P. Is PPAR γ a Prospective Player in HIV-1-Associated Bone Disease? **PPAR Research**, v. 2009, p. 1-9, jan. 2009.

DEEKS, S. G. Antirretroviral treatment of HIV infected adults. **British Medical Journal**, v. 332, n. 24, p. 489-493, jun. 2006.

DOLAN, S. E.; HUANG, J. S.; KILLILEA, K. M.; SULLIVAN, M. P.; ALIABADI, N.; GRINSPOON, S. Reduced bone density in HIV-infected women. **AIDS**, v. 18, n. 3, p. 475-483, fev. 2004.

DOMINGO, P.; MATIAS-GUIU, X.; PUJOL, R. M.; FRANCIA, E.; LAGARDA, E.; SAMBEAT, M. A.; VAZQUEZ, G. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. **AIDS**, v. 13, n. 16, p. 2261-2267, nov., 1999.

FALUTZ, J.; ALLAS, S.; KOENRAED, B.; POTVIN, D.; KOTLER, D.; SOMERO, M.; BERGER, D.; BROWN, S.; RICHMOND, G.; FESSEL, J.; TURNER, R.; GRINSPOON, S.. Metabolic Effects of a Growth Hormone-Releasing Factor in Patients with HIV. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 23, p. 2359-2370, dez., 2007.

FAUCI, A. S.; LANE, H. C. Doenças causadas pelo vírus da imunodeficiência humana: AIDS e distúrbios relacionados. **Medicina interna**. 16ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006, p. 1130-1196.

GARG, A. Acquired and inherited lipodystrophies. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n.12, p. 1220-34, mar. 2004.

GENANT, H. K.; COOPER, C.; POOR, G.; REID, I.; EHRLICH, G.; KANIS, J.; CHRISTOPHER NORDIN, B. E.; BARRET-CONNOR, E.; BLACK, D.; BONJOUR, J. P. Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. **Osteoporosis International**, v. 10, n. 4, p. 259-264, 1999.

GRACITELLI, M. E. C.; VIDORIS, A. A. C.; LUBA, R.; LAZARETTI-CASTRO, M.. Paratormônio e Osteoporose : Encontrando o Fio da Meada. Bases Fisiológicas para utilização do PTH no Tratamento da Osteoporose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, n. 3, p. 215-220, jun., 2002.

GRIGSBY, I. F.; PHAM, L.; MANSKY, L. M.; GOPALAKRISHNAN, R.; MANSKY, K. C.. Tenofovir-associated bone density loss. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 6, p. 41-47, fev. 2010.

GRINSPOON, S. K.; TRIANT, V. A.; BROWN, T. T.; LEE, H. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV) versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 9, p. 3499-3504, jul., 2008.

GRINSPOON, S.; CARR, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 1, p. 48-62, jan., 2005.

GUIMARÃES, M. M. M.; GRECO, D. B.; O. JUNIOR, A. R.; PENIDO, M. G.; MACHADO, L. J. C.. Distribuição da Gordura Corporal e Perfis Lipídico e Glicêmico de Pacientes Infectados pelo HIV. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 1, p. 42-51, 2007.

GULICK, R. M.; MELLORS, J. W.; HAVLIR, D.; ERON, J. J.; GONZALEZ, C.; McMAHON, D.; RICHMAN, D. D.; VALENTINE, F. T.; JONAS, L.; MEIBOHN, A.. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 11, p. 734-739, set., 1997.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 841-855.

HARDAM, J.; LIMBIRD, L. **Las bases farmacológicas de la Terapéutica**. 10 ed. Cidade do México: McGrawHill, 2003, p. 2-36.

HOGSON SF, WATTS NB: AACE Osteoporosis Guidelines. **Endocr Pract**, 7(2), 332-350. 2001.

HUANG J. S.; RIETSCHER, P.; HADIGAN, C. M.; ROSENTHAL, D. I.; GRINSPOON, S. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy. **AIDS**, v. 15, n. 8, p. 975-982, mai. 2001.

HACKER M. A.; KAIDA A; The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care. **Cad Saude Pública**.v..23 (supl.3):S345-S359, 2007.

HEATH, K. V.; CHAN, K. J.; SINGER, J.; O'SHAUGHNESSY, M. V.; MONTANER, J. S. G.; HOGE, R. S. Incidence of morphological and lipid abnormalities: gender and treatment differentials after initiation of first antiretroviral therapy. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 5, p. 1016-20, out., 2002.

HEANEY, R. P. Absorbing Calcium. **Clinical Chemistry**, v. 45, p. 161-162, 1999.

HERNÁNDEZ QUERO, J.; ORTEGO CENTENO, N.; MUÑOZ-TORRES, M.; MARTINEZ PÉREZ, M. A.; HIQUERA TORRES-PUCHOL, J. M.. Alterations in bone turnover in HIV-positive patients. **Infection**, v. 21, n. 4, p. 220-222, jun. 1993.

HOFFMANN, C.; ROCKSTROH, J. K.; KAMPS, B. S. **HIV Medicine 2007**. Paris, França: **Flying Publisher**; 2007. Disponível em: <www.HIVMedicine.com>. Acesso em: 15 mar. 2010.

HUANG J. S.; RIETSCHER, P.; HADIGAN, C. M.; ROSENTHAL, D. I.; GRINSPOON, S. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy. **AIDS**, v. 15, n. 8, p. 975-982, mai. 2001.

HUGHES, D. E.; DAI, A.; TIFEE, J. C.; LI, H. H.; MUNDY, G. R.; BOYCE, B. F. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. **Nature Medicine**, v. 2, n. 10, p. 1132-6, out., 1996.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY. Oficial Positions. **Updated 2008**. Disponível em: <<http://www.iscd.org>>. Acesso em: DIA abr. 2010.

ISHIDA, Y.; TERTINEGG, I.; HEERSHE, J. N. M. Progesterone and dexamethasone stimulate proliferation and differentiation of osteoprogenitors and progenitors for adipocytes and macrophages in cell populations derived from adult rat vertebrae. **Journal of Bone Mineral Research**, v.11, n. 7, p. 921-930, jul., 1996.

JEKEL, J. F.; KATZ, D. L.; ELMORE, J. G. **Epidemiologia, Bioestatística e Medicina Preventiva**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p. 135-148.

JOHN, M.; NOLAN, D.; MALLAL, S. Antirretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. **Antiviral Therapy**. v. 6, n. 1, p. 9-20, 2001.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Tecido ósseo. In: **Histologia básica**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999, p. 111-28.

KANIS, J. A. An update on the diagnosis of osteoporosis. **Current Rheumatology Reports**, v. 2, n.1, p. 62-66, fev., 2000.

KANIS JA and the WHO Study Group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. **Synopsis of a WHO Report**. *Osteoporosis Int* 4: 368-381, 1994.

KHOSLA S, MELTON III LJ, RIGGS, B. L. Estrogen and the male skeleton. **JCEM** ,87(4): 1443-50, 2002.

KIM, J. M.; CHO, G. J.; HONG, S. K.; CHANG, K. H.; CHUNG, J. S.. Epidemiology and clinical features of HIV infection/AIDS in Korea. **Yonsei Medicine Journal**, v. 44, n. 3, p. 363-370, jun., 2003.

KNOBEL, H.; GUEJAR, A.; VALLACILLO, G.; NOGUÊS, X.; DIEL, A. Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? **AIDS**, v.15, n. 6, p. 807-808, abr., 2001.

KOTLER, D. P.; MUURAHAINEN, N.; GRUNFELD, C.; WANKE, C.; THOMPSON, M.; SAAG, M.; BOCK, D.; SIMONS, G.; GERTNER, J. M. Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 35, n. 3, p. 239-252, mar., 2004.

LAGATHU, C.; KIM, M.; MAACHI, M.; VIGOUROUX, C.; CERVERA, P.; CAPEAU, J.; CARON, M.; BASTARD, J. P. HIV antiretroviral treatment alters adipokine expression and insulin sensitivity of adipose tissue in vitro and in vivo. **Biochimie**, v. 87, n. 1, p. 65-71, jan., 2005.

LEDRU, E.; CHRISTEFF, N.; PATEY, O.; TRUCHIS, P.; MELCH, J. C.; GOUGEON, M. L. Alteration of tumor necrosis factor- α T-cell homeostasis following potent antiretroviral

therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. **Blood**. v. 95, n. 10, p. 3191-3198, mai., 2000.

LIBOIS, A.; CLUMECK, N.; KABEYA, K.; GERARD, M.; WIT, S.; TONDEUR, M.; ROZENBERG, S. D. Risk factors of osteopenia in HIV-infected women: No role antiretroviral therapy. **Maturitas**, v. 65, n.1, p. 51-54, jan., 2010.

LICHTENSTEIN, K. A.; WARD, D. J.; MORMAN, A. C.; DELANEY, K. M.; YOUNG, B.; PALELLA JR, F. J.; RHODES, P. H.; WOOD, K. C.; HOLMBERG, S. D. HIV Outpatient Study Investigators. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. **AIDS**, v. 15, p. 1389-1398, 2001.

LICHTENSTEIN, K. A. Redefining Lipodystrophy Syndrome: Risks and Impact in Clinical Decision Making. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. v. 39, n. 4, p. 395-400, 2005.

LIEL, Y.; SHANY, S.; SMIRNOFF, P.; SCHWARTZ, B. Estrogen increases 1,25-Dihydroxyvitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. **Endocrinology**, v. 140, n. 1, p. 280-284, jan., 1999.

LEDER, B.Z., LEBLANC K.M., SCHOENFELD D.A., EASTELL R., AND FINKELSTEIN, J.S. Differential Effects of Androgens and Estrogens on Bone Turnover in Normal Men **JCEM** 88: 204-210;2003.

LINDSAY, R.; SILVERMAN, M. D.; COOPER, C.; HANLEY, D. A.; BARTON, I.; BROU, S. B.; LICATA, A.; GEUSENS, P.; FLOWERS, K. Risk of New Vertebral Fracture in the Year Following a Fracture. **JAMA** 285: 320-323, 2001.

MACHADO, C. **Fisiopatologia e imunopatogênese da infecção pelo VIH**. Disponível em: <<http://www.aidscongress.net/pdf/153.pdf>>. Acesso em: DIAmai. 2008.

MAJOR, N. M.; TEHRANZADEH, J. Musculoskeletal manifestations of AIDS. **Radiologic Clinics of North America**, v. 35, n. 5, p. 1167-1189, set., 1997.

MALTA, M.; PETERSEN, M. L.; CLAIR, S.; FREITAS, F.; BASTOS, F. J. Adherence to antirretroviral therapy: a qualitative study with physicians from Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 21, n. 5, p. 1424-1432, set-out 2005.

MARTINEZ, E.; ARNAIZ, J. A.; PODZAMEZER, D.; DALMAU, D.; RIBERA, E.; DOMINGO, P.; KNOBEL, H.; RIERA, M.; PEDROL, E.; FORCE, L.; LIBRE, J. M.; SEGURA, F.; RICHART, C.; CORTES, C. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 1, p. 1036-1046, set., 2003.

MCCOMSEY, G. A.; LO, R. E.; O'RIORDAN, M.; WALKER, V. A.; LEBRECHT, D.; BARON, E.; MOUNZER, K.; FRANK, J. Effect of Reducing the Dose of Stavudine on Body Composition, Bone Density and Markers of Mitochondrial Toxicity in HIV-infected Subjects- a Randomized, Controlled study. **Clinical Infectious Disease**, v. 46, n. 8, p. 1290-1296, abr., 2008.

MCDONAGH, J. E. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis. **Current Opinion In Rheumatology**, v.13, n. 5, p. 399-404, set., 2001.

MILLER, J.; CARR, A.; EMERY, S.; LAW, M.; MALLAL, S.; BAKER, D.; SMITH, D. HIV lipodystrophy: Prevalence, severity and correlates of risk in Australia. **HIV Medicine**, v. 4, p. 293-301, 2003.

MILLER, J.; CARR, A.; EMERY, S.; LAW, M.; MALLAL, S.; BAKER, D.; SMITH, D. HIV lipodystrophy: Prevalence, severity and correlates of risk in Australia. **HIV Medicine**, v. 4, p. 293-301, 2003.

MODARRESI, R.; XING, Z.; YIN, M.; LAURENCE, J. WNT/ β -Catenin Signaling Is Involved in Regulation of Osteoclast Differentiation by Human Immunodeficiency Virus

Protease Inhibitor Ritonavir. Relationship to Human Immunodeficiency Virus-Linked Bone Mineral Loss. **The American Journal of Pathology**, v. 174, n. 1, jan., 2009.

MÖEBIUS, U.; LUBACH-RUITMAN, M.; CASTRO-FRENZEZ, B.; STOLL, M.; ESSER, S.; VOIGT, E.; CHRISTENSEN, S.; RUMP, J. A.; FATKENHEUER, G.; BEHRENS, G. M.; SCHMIDT, R. E. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in patients with severe hyperlipidemia. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 39, n. 2, p. 174-180, jun., 2005.

MORA, S.; SALA, N.; BRICALLI, D.; ZUIN, G.; CHIUMELLO, G.; VIGIANO, A. Bone mineral loss through increased bone turnover in HIV-infected children treated with highly active antirretroviral therapy. **AIDS**. v.15, n. 14, p. 1823- 1829, mai., 2001.

MOREIRA, C. Osteoporose. In: ROCHA, M. O. C. et al. **Terapêutica clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p. 588-604.

MOTTA, V. T. **Bioquímica Clínica para o Laboratório: Princípios e interpretações**. 5.ed. São Paulo: Robe, 2003.

MOYLE, G. J.; CARR, A. HIV-associated lipodystrophy, metabolic complications, and antirretroviral toxicities. **HIV Clin Trials**. V.3, n.1, p. 89-98. 2002.

MUNHOZ, O. **Alterações anatômicas e/ou metabólicas (síndrome lipodistrófica) em portadores do HIV/AIDS**. São Paulo: 2008. Disponível em: <www.crt.saude.sp.gov.br/arquivos/biblioteca/novos/publicacoes/Anatomicas.pdf>. Acesso em: DIA abr. 2009.

NADLER, J. AIDS – Etiopatogenia. In: VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1997. p. 83-86.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (EUA). **Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis**. Washington: 2008. Disponível em:

<http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf>. Acesso em: DIA abr. 2010.

NOTELOVITZ, M. Androgen effects on bone and muscle. **Fertility and Sterility**, v. 77, n. 4, p. 34-41, abr., 2002.

POLLOCK,E.;KLOTSAS,A.E.;COMPSTON,J. Bone health in HIV infection .**Br Med Bull** ,v. 92(1): 123-133.2009.

PALELLA, F. J.; DELLANEY, K. M.; MOORMAN, A. C.; LOVELESS, M. O.; FUHREER, J.; SATTEN, G. A.; ASCHMAN, D. J.; HOLMBERG, S. D. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 13, p. 853-860, mar., 1998.

PARÁ. Secretaria de Estado de Saúde Pública. Coordenação Estadual de DST/AIDS.Falta o título. Belém: 2009. Disponível em: <WWW.sespa.pa.gov.br>. Acesso em: DIA abr. 2010.

PATON. N. I.; MACALLAN, D. C.; GRIFFIN, G. E.; PAZIANAS, MI. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. **Calcified Tissue International**, v. 61, n. 1, p. 30-32, jul.,1997.

PINTI, M.; GIBELLIN, L.; GUARALDI, G.; ORLANDO, G.;GANT, T. W.; MORSELLI, E.; NASI, M.; SALOMONI, P.; MUSSINI, C.; COSSARIZZA, A. Upregulation of nuclear-encoded mitochondrial LON protease in HAART-treated HIV-positive patients with lipodystrophy : implications for the pathogenesis of the disease. **AIDS**, v. 24, n. 6, p. 841-850, jan. 2010.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, p. 749-755.

RADOMINSKI, S.C.; PINTO NETO, A. M.; MARINHO, R. M.; COSTA-PAIVA, L. H. S.; PEREIRA, F. A. S.; URBANETZ, A. A.; FERRARI, A. E. N.; BACARAT, E. C..

Osteoporose pós-menopausa: **Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**. [online] 2002. Disponível em: <<http://www.org.br/>>. Acesso em: DIA mar 2010.

REID, I. R. Relationship among body mass, its components, and bone. **Bone**, v. 31, p. 547-555, 2002.

ROSSI, E. Envelhecimento do sistema osteoarticular. **Einstein**, v. 6, n. 1, p. 7-12, 2008. SAINT-MARC, T.; PARTISANI, M.; POIZOT-MARTIN, I.; ROUVIERE, O.; BRUNO, F.; AVELLANEDA, R.; LANG, J. M.; GASTAUT, J. A.; TOURAINE, J. L. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. **AIDS**, v. 14, n. 1, p. 37-49, jan., 2000.

SABIN C, FRIIS-MOLLER N, REISS P, WEBER R, D'ARMINIO MONFORTE A, DABIS F, et al. **Risk factors for new onset diabetes mellitus (DM) in HIV patients**. Program, 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Rio de Janeiro, Brazil, jul, 2005

SAVES, M.; FRANÇOIS, R.; ROZENBAUN, W.; RAGNAUD, J. M.; PERRONNE, C.; BASDEVANT, A.; LEPORT, C.; GENEVIEVE, C. Antiproteases Cohorte (APROCO) Study Group. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Disease**, v. 34, p. 1396-1405, 2002.

SCHAMBELAN, M.; BENSON, C. A.; CARR, A.; CURRIER, J. S.; DUBE, M. P.; GERBER, J. G.; GRINSPOON, S. K.; GRUNFELD, C.; KPTLER, D. P.; MULLIGAN, K.; POWDERLY, W. G.; SAAG, N. S. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS-Society-USA panel. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 31, n. 1, p. 257-275, nov., 2002.

SCHELD, W. M. Introdução ao HIV e desordens associadas. In: Goldman, L.; Ausiello, D. **Cecil, Tratado de Medicina Interna**. 22.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, v. 2, p. 2496-97.

SEPKOWITZ, K. A. Aids – the first 20 years. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 23, p. 1764-1772, jun. 2001.

SERRANO, S.; MARIÑOS, M. L.; SORIANO, J. C.; RUBIES-PRAT, J.; AUBIA, J.; COLL, J.; BOCH, J.; DELRIO, L.; VILA, J.; GODAY, A . Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study. **Bone**, v. 16, n. 2, p. 185-191, fev. 1995.

SHIMOMURA, I.; HAMMER, R. E.; RICHARDSON, J. A.; IKEMOTO, S.; BASHMAKOV, Y.; GOLDSTEIN, J. L.; BROWN, M. S. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP1c in adipose tissue: Model for congenital generalized lipodystrophy. **Genes & Development**, v. 12, n. 20, p. 3182-3194, out., 1998.

SLEASMAN, J. W.; GOODNOW, M. M. HIV-1 Infection. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 111, n. 2, p. 582-592, fev., 2003.

SUTINEN, J. et al. Uridine supplementation increases subcutaneous fat in patients with HAART-associated lipodystrophy: a randomized, placebo-controlled trial. **Antiviral Therapy**, v. 12, n. 1, p. 97-105, 2005.

SWEET, D. E. Metabolic Complications of Antirretroviral Therapy. **Topics in HIV Medicine**, v. 13, n. 2, p.70-74, jul., 2005.

SZEJNFELD, V. L. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Sarvier, 2000, p. 406.

SELBY P, ET AL. Normal calcium homeostasis. **Clin Ver Bone Min Metab** ; 1:3-9.2002.

TEBAS, P.; UI, K.; VOLCANSEK, G.; GORENSEK, S.; PFEIFER, M.; KARNER, P.; PREZELJ, J.; VIDMAR, G.; VIDMAR, L. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patient receiving potent antirretroviral therapy. **AIDS**. v. 14, n. 4, p. 63-67, jan., 2000.

THIÉBAUT, R., DAUCOURT, V.; MERCIE, P.; EKOUEVI, D. K.; MALVY, D.; MORLAT, P.; DUPON, M.; NEAU, D.; FARBOS, S.; MARIMOUTOU, C.; DABIS, F. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: aquitaine cohort, France, 1999. **Clinical Infectious Disease**, v. 31, n. 6, p. 1482-1487, dez., 2000.

TOMAZIC, J.; UI, K.; VOLCANSEK, G.; GORENSEK, S.; PFEIFER, M.; KARNER, P.; PREZEJ, J.; VIDMAR, G.; VIDMAR, L. Prevalence and risk factors for osteopenia/osteoporosis I an HIV-infected male population. **The Middle European Journal of Medicine**, v. 119, n. 22, p. 639-646, jun. 2007.

UNAIDS/WHO - UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **2008 UNAIDS annual report**. Geneva: UNAIDS/WHO; 2008. Disponível em: <www.unaids.org>. Acesso em: DIA 05 jul 2009.

VALENTE, A. M. M.; REIS, A. F.; MACHADO, D. M.; SUCCI, R. C. M.; CHACRA, A. R. Alterações metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 49, n. 6, p. 871-881, dez., 2005.

VERMES, C.; CHANDRASEKARAN, R.; JACOBS, J. J.; GALANTE, J. O.; ROEBUCK, K. A.; GLANT, T. T. The effects of particulate wear debris, cytokines and growth factors on the functions of MG-63 osteoblasts. **The Journal of Bone and Joint Sugery**, v. 83, n. 2, p. 201-211, fev., 2001.

YIN, T. M.; MCMAHON, D. J.; FERRIS, D. C.; ZHANG, C. A.; SHU, A. STARON, R. COLON, I.; LAURENCE, J.; DOBKIN, J. F. HAMMER, S. M. Low Bone Mass and High Bone Turnover in Postmenopausal Human Immunodeficiency Virus-Infected Women **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 95(2): 620-629, 2010.

YIN M, DOBKIN J, BRUDNEY K, BECKER C, ZADEL JL, MANANDHAR M, et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. **Osteoporos Int.** ;16(11):1345-52.2005.

WARREN, S. M.; MAY, J. R.; Lipodystrophy Induced by Antirretroviral Therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 1, p. 345-378, jan., 2005.

ZILLIKENS, M. C.; UITTERLINDEN, A. G.; LEEUWEN, J. P. T. M.; BEREND, A. L.; HENNEMAN, P.; DIJK, K. W.; OOSTRA, B. A.; RIVADENEIRA, F. The role of Body Mass Index, Insulin, and Adiponectin in the Relation Between Fat Distribution and Bone Mineral Density. **Calcified Tissue International**, v. 86, n. 2, p. 116-125, fev., 2010.

APÊNDICES

APÊNDICE A – FICHA PROTOCOLAR**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA – LIPODISTROFIA
FICHA DE COLETA DE DADOS**

Nome: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Matrícula: _____

HIV positivo desde: _____ TARV desde: _____

Esquema atual: _____ Lipoatrofia: _____

Lipohipertrofia: _____ IMC: _____ Etilismo: _____

Tabagismo: _____ Usg abdomen - _____

TC abdômen- _____ Densitometria: Colo femur: _____

coluna: _____ Creatinina- _____ TGO- _____

TGP- _____ Colesterol T- _____ HDL- _____ LDL- _____

Triglicerídeos- _____ Ca total- _____ Ca ionizado: _____

PTH: _____ TSH _____ Prolactina- _____ Estradiol _____

Cortisol- _____ LH- _____ FSH- _____

25OH Vit D: _____ 1,25(OH)2Vit D: _____

Testosterona Total: _____

Data: ____ / ____ / ____

Observações: _____

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Alterações na densidade mineral óssea em pacientes HIV positivos em uso de TARV portadores de síndrome lipodistrófica atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém – Pará.

O tratamento da AIDS, conhecido como terapia antirretroviral, tem levado a uma redução na mortalidade dos pacientes infectados pelo vírus HIV em todo o mundo. No entanto, pode causar alguns efeitos colaterais ao uso de sua medicação como perda de peso, diabetes, níveis alterados de colesterol e triglicérides, gordura localizada, obesidade, problemas cardiovasculares e alterações na massa óssea.

Para que se tenha mais conhecimento sobre a segurança dessa terapia, faz-se necessário, através deste estudo, compreender a gravidade e as proporções dos efeitos da terapia na formação e destruição dos ossos, pois assim será possível garantir aos pacientes infectados um regime terapêutico seguro e uma melhoria de sua qualidade de vida em curto e em longo prazo.

Por se enquadrar nos critérios de seleção para a pesquisa acima descrita, o senhor (a) foi convidado a participar, respondendo a um questionário relativo ao tempo de infecção pelo HIV, tempo de terapia, atividade física, uso de medicamentos e dados de exames laboratoriais e de imagem. O risco neste projeto restringe-se ao sigilo a identificação do paciente, no entanto, todos os cuidados serão tomados para preservar a sua identidade. Em relação aos benefícios, busca-se a promoção de uma melhor qualidade de vida e prognóstico da doença.

Em qualquer momento o voluntário poderá obter esclarecimentos sobre todos os procedimentos utilizados na pesquisa e nas formas de divulgação dos resultados. Tem também a liberdade e o direito de recusar sua participação ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo do atendimento usual fornecido pelos pesquisadores. Os resultados dos procedimentos executados na pesquisa serão analisados e alocados em formas de divulgação que propicie o repasse dos conhecimentos para a sociedade e para autoridades normativas em saúde, de acordo com as normas legais regulatórias de proteção.

CONSENTIMENTO PÓS- INFORMADO

Eu, _____, portador da Carteira de identidade nº _____ expedida pelo Órgão _____, por me considerar devidamente informado(a) e esclarecido(a) sobre o conteúdo deste termo e a pesquisa **Alterações na densidade mineral óssea em pacientes HIV positivos em uso de TARV em portadores de síndrome lipodistrófica**, a ser desenvolvida, livremente expresse meu consentimento para inclusão, como sujeito da pesquisa. Recebi cópia desse documento por mim assinado.

Assinatura do Participante Voluntário

_____/_____/_____

Assinatura do Responsável pelo Estudo

_____/_____/_____

ANEXO – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. **Protocolo:** Nº 068 /2006-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** TERAPIA ANTIRETROVIRAL E LIPODISTRIFIA: UMA ABORDAGEM CLÍNICO-TERAPÊUTICA E ETIOPATOGÊNICA.
3. **Pesquisador Responsável:** Rosana Maria Feio Libonati.
4. **Instituição / Unidade:**UFPA.
5. **Data de Entrada:**
6. **Data do Parecer:** 29/05/2007.

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela durante a reunião realizada no dia 29/05/2007. Considerando que foram atendidas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS, manifestou-se pela aprovação do parecer do relator.

Parecer: **APROVADO**

Belém, 29 de maio de 2007.


Prof^o Teiichi Oikawa
Coordenador do CEP-NMT/UFPA.