

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
INFECIOLOGIA

Vírus da Imunodeficiência Humana e Densidade Mineral Óssea - Revisão Sistemática

Ana Paula da Silva Moreira

M

2022



Vírus da Imunodeficiência Humana e Densidade Mineral Óssea - Revisão Sistemática

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Ana Paula da Silva Moreira

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: anamoreira013@gmail.com

Orientador: Dr. Miguel Vieira Braga de Araújo Abreu

Grau Académico: Assistente do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Hospital de Santo António - Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Título Profissional: Médico Especialista em Doenças Infeciosas; Assistente Hospitalar no Serviço de Doenças Infeciosas do Departamento de Medicina do Centro Hospitalar e Universitário do Porto.

Endereço Eletrónico: migaraujoabreu@gmail.com

Coorientador: Professora Doutora Isabel Maria Pereira Alves de Almeida

Grau Académico: Professora Catedrática Convidada do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Hospital de Santo António - Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Título Profissional: Médica Assistente Graduada Sénior da Unidade de Imunologia Clínica – Serviço de Medicina Interna

Junho, 2022

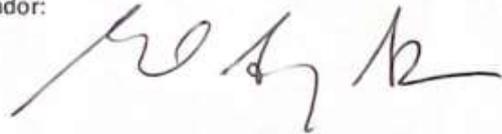
Vírus da Imunodeficiência Humana e Densidade Mineral Óssea - Revisão Sistemática

Assinatura da Estudante: Ana Paula da Silva Moreira



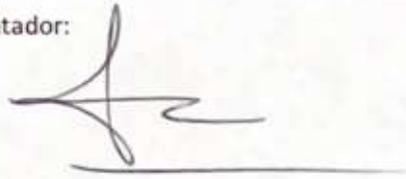
Assinatura do Orientador: Dr. Miguel Vieira Braga de Araújo Abreu

Orientador:



Assinatura do Coorientador: Professora Doutora Isabel Maria Pereira Alves de Almeida

Coorientador:



Junho de 2022

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Miguel Abreu por toda a disponibilidade e orientação prestadas durante a concretização deste trabalho.

Quero também agradecer à minha família e amigos por todo o apoio que me deram durante toda esta jornada.

Resumo

Introdução: Considera-se que o vírus da imunodeficiência humana e a terapêutica antirretrovírica constituem fatores de risco que aumentam o declínio da densidade mineral óssea. Aparentemente os doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana têm valores mais baixos de densidade mineral óssea, propondo-se o peso da infeção, mas também da terapêutica antirretrovírica como causa.

Objetivos: Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar a relação existente entre o vírus da imunodeficiência humana, e a terapêutica antirretrovírica com a densidade mineral óssea.

Metodologia: Nesta revisão sistemática foram utilizadas as bases de dados *Pubmed* e *SciElo*, onde foram pesquisados artigos, publicados entre Janeiro de 1996 e Dezembro de 2021 que demonstrassem a relação entre o vírus da imunodeficiência humana e a densidade mineral óssea em doentes nunca tratados com antirretrovíricos e ainda artigos que demonstrassem a relação entre a terapêutica antirretrovírica e a densidade mineral óssea em doentes infetados e a fazer antirretrovíricos e em indivíduos não infetados que foram submetidos a estes fármacos sob a forma de profilaxia pré-exposição.

Resultados: Foram seleccionados um total de 27 artigos, sendo dois deles revisões bibliográficas, seis meta-análises e 19 estudos. Foi ainda incluída uma tese de mestrado indexada no repositório da Universidade do Porto, realizada em 2019.

Conclusão: Constatou-se uma relação negativa entre o vírus da imunodeficiência humana na densidade mineral óssea de indivíduos infetados que não realizavam terapêutica antirretrovírica. Constatou-se ainda, a influência negativa do início da terapêutica antirretrovírica na densidade mineral óssea em indivíduos infetados e também a influência negativa da terapêutica antirretrovírica em indivíduos não infetados a realizar profilaxia pré-exposição. O crescente uso a nível mundial da profilaxia pré-exposição, juntamente com o envelhecimento da população infetada com o vírus da imunodeficiência humana a realizar antirretrovíricos indefinidamente, aumentam a necessidade de criar protocolos de rastreio e de adotar métodos preventivos e terapêuticos específicos às necessidades desta população em risco, de forma a contrariar esta problemática.

Palavras-chave: VIH, osteoporose, osteopenia, densidade mineral óssea e terapêutica antirretrovírica.

Abstract

Introduction: Human immunodeficiency virus and antiretroviral therapy are considered to be risk factors that increase the decline of bone mineral density. It seems that patients infected with the human immunodeficiency virus have lower values of bone mineral density, proposing an influence of the infection, but also of the antiretroviral therapy as the cause.

Objectives: This systematic review aims to assess the relationship between human immunodeficiency virus and antiretroviral therapy on bone mineral density.

Methodology: This systematic review included articles published in Pubmed and SciElo between January 1996 and December 2021 demonstrating the relationship between human immunodeficiency virus and bone mineral density in patients never treated with antiretroviral therapy and articles demonstrating the relationship between antiretroviral therapy and bone mineral density in infected treated patients as well as in non-infected patients who underwent pre-exposure prophylaxis.

Results: A total of 27 articles were selected, being two of them bibliographic reviews, six meta-analyses and 19 studies. A master's thesis indexed in the repository of the University of Porto, carried out in 2019 was also included.

Conclusion: A negative relationship was found between the human immunodeficiency virus and bone mineral density of infected individuals who were not undergoing antiretroviral therapy. It was also found the negative influence of the initiation of antiretroviral therapy on bone mineral density in infected individuals and the negative influence of antiretroviral therapy in non-infected individuals undergoing pre-exposure prophylaxis. The increasing worldwide use of pre-exposure prophylaxis, associated with the aging of the population infected with human immunodeficiency virus taking antiretrovirals indefinitely, increases the need to create screening protocols and to adopt preventive and therapeutic methods specific to the needs of this population at risk, in order to counter this problem.

Keywords: HIV, osteoporosis, osteopenia, bone mineral density and antiretroviral therapy.

Lista de abreviaturas e siglas

ABC- Abacavir

CTX- Telopectídeo carboxiterminal do colagénio tipo I

DMO- Densidade mineral óssea

DEXA- Densitometria óssea

DP- Desvio padrão

EACS- *European Aids Clinical Society*

EUA- Estados Unidos da América

FTC- Emtricitabina

HAART- Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (*Highly Active Antiretroviral Therapy*)

IC- Intervalo de confiança

IMC - Índice de massa corporal

IP- Inibidores da protease

MD- *Mean difference*

NOS- *Newcastle Ottawa Scale*

OC- Osteocalcina

OMS- Organização Mundial de Saúde

OR- *Odds ratio*

P1NP- Porção N-terminal do Procolagénio Tipo I

PrEP- Profilaxia pré-exposição

RANK – Recetor ativador do fator nuclear kappa B

RANKL – Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B

RR- Risco relativo

sCD14- CD14 solúvel

TAF- Tenofovir alafenamida

TARV- Terapêutica antirretrovírica

TBS - Índice do osso trabecular (*trabecular bone score*)

TDF- Tenofovir Disoproxil Fumarato

TFV- Tenofovir

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TRAP- Enzima fosfatase ácida resistente ao tartarato

VIH- Vírus da imunodeficiência humana

Vs.- *Versus*

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iii
Lista de abreviaturas e siglas.....	iv
Lista de Tabelas	vi
Lista de Figuras.....	vii
Introdução	1
Metodologia	4
Resultados	6
Discussão	15
Conclusão e perspectivas futuras	21
Apêndice.....	22
Bibliografia	30

Lista de Tabelas

Tabela I – Características das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas nesta revisão sistemática.

Tabela II – Características gerais dos estudos incluídos nesta revisão sistemática juntamente com a qualidade dos mesmos avaliada pela *Newcastle Ottawa Scale* (NOS).

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma. Resultados da pesquisa de literatura e da seleção dos artigos.

Introdução

Em resultado do aumento da esperança média de vida, encontramos-nos perante uma população cada vez mais envelhecida pelo que é de esperar um aumento considerável das patologias características do doente idoso¹, sendo a diminuição da densidade mineral óssea (DMO) um dos fatores a ter em consideração.²

O tecido ósseo encontra-se em constante renovação através de um processo dinâmico designado por remodelação óssea.² Este processo permite ao osso a manutenção da sua integridade ao longo da vida do ser humano e inclui processos de formação e reabsorção óssea, cujo desequilíbrio pode resultar em patologias tais como a osteopenia e a osteoporose, em que a taxa de reabsorção do osso é superior à formação.² A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a osteoporose como uma DMO medida por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) da coluna lombar ou do colo do fémur, correspondente a um índice T < -2,5, sendo o índice T a expressão em desvios-padrão da DMO do indivíduo em estudo por comparação com a DMO de um grupo jovem do mesmo sexo, correspondente ao grupo etário no pico de massa óssea.³ Salari *et al.* constatou uma prevalência mundial de osteoporose de 18,3% e que, a mulher comparativamente ao homem, apresenta uma prevalência de osteoporose significativamente superior (23,1% e 11,7%, respetivamente).⁴ Trata-se de um problema de saúde pública que apresenta um grande impacto quer a nível da qualidade de vida dos doentes quer a nível económico nas sociedades desenvolvidas e emergentes.⁵ Além de se tratar de uma das principais causas das fraturas ósseas, também ocupa uma posição consideravelmente elevada entre o grupo de doenças responsáveis por causar incapacidade e dependência.⁵

Nos últimos anos, tornou-se evidente que a renovação do tecido ósseo é influenciada pelo sistema imunológico, uma vez que, quer o sistema ósseo como o imunológico partilham células e citocinas, que, desempenham funções críticas em ambos os níveis e as quais constituem a “interface imuno-esquelética”.² Foi demonstrado que a desregulação do processo de renovação esquelética com consequente perda óssea é uma característica comum de diversas patologias inflamatórias que cursam com a ativação do sistema imune.² Curiosamente, também foi demonstrada uma associação entre a perda óssea e situações de imunodeficiência, tais como a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), tendo-se constatado que ao diagnóstico, dois terços destes doentes apresentam osteopenia e/ou osteoporose.² Isto permite especular que, de facto, o VIH pode levar a uma aceleração da perda de massa óssea.² Com a evolução da terapêutica antirretrovírica (TARV), os indivíduos VIH+ apresentam uma esperança média de vida cada vez mais elevada.² A associação da perda óssea consequente ao processo natural do envelhecimento, juntamente com o risco aumentado da exacerbação desta perda por parte do VIH, numa população

infetada cada vez mais envelhecida conduz a uma diminuição da DMO acelerada nestes doentes, contribuindo assim para uma epidemia de osteopenia, osteoporose e consequentemente fraturas patológicas nestes doentes.²

Adicionalmente, foi identificado um outro fator que também acelera este declínio ósseo – a TARV.² De facto, não há dúvida que, os antirretrovíricos e os avanços científicos conseguidos nesta área foram fundamentais para a história do VIH e da população infetada.⁶ Apesar de todos estes avanços, o acesso a estas terapêuticas nem sempre foi uma realidade para a maioria dos doentes.⁶ Felizmente, nos países desenvolvidos a esmagadora maioria dos doentes tem acesso à TARV.⁶ Além das notáveis melhorias a nível da qualidade de vida destes doentes, a TARV também permitiu o aumento da longevidade da população VIH+, através da supressão da carga viral, melhorando assim as contagens de células T CD4+.⁶ Paradoxalmente, a população VIH+ que se encontra a realizar esta terapêutica tem vindo a manifestar inúmeras complicações, sendo a diminuição da DMO um exemplo.⁶ Esta perda óssea adicional provocada pela TARV ocorre sobretudo nos primeiros dois anos após o seu início, o que sugere haver uma relação entre esta perda e a reconstituição do sistema imunológico.² Verificou-se um aumento do ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), juntamente com diminuição da massa óssea, 12 semanas após a restituição da população de células T induzida pelo início da TARV num modelo animal.⁷ Num estudo feito em humanos verificou-se um rápido aumento dos marcadores de remodelação óssea no plasma, duas semanas após o início da TARV, que perdurou até às 24 semanas, e às 12 semanas verificou-se um pico da reabsorção óssea, o que coincidiu com o momento de maior recuperação das células T.⁷ Isto corrobora a hipótese da restituição da população de células T contribuir para a perda óssea induzida pela TARV.⁷ Demonstrou-se ainda, a associação entre uma contagem basal de CD4 mais baixa com a predisposição para maior perda de DMO após o início da TARV.⁷

No que concerne aos mecanismos por detrás da relação existente entre a TARV e a DMO, alguns estudos in vitro evidenciaram um efeito direto do Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) na expressão génica dos osteoblastos e osteoclastos.⁷ Contudo, presume-se que o mecanismo pelo qual o TDF causa perda óssea deve-se à perda de fosfato por disfunção tubular renal.⁷ O metabolismo do TDF resulta no aumento plasmático do tenofovir (TFV), sendo posteriormente captado pelo rim onde se acumula na região proximal das células tubulares renais, podendo culminar numa disfunção tubular renal proximal que, associado a alterações do metabolismo do fosfato pode causar redução da DMO.⁷ Em contraste, o metabolismo do Tenofovir alafenamida (TAF) resulta em concentrações plasmáticas de TFV aproximadamente 90% mais baixas

comparativamente ao TDF, contribuindo para a sua menor captação pelo rim, menor disfunção tubular proximal e subsequente perda de DMO.⁷

Em suma, apesar desta terapêutica ser uma mais-valia para a população VIH+, não podemos negligenciar as complicações que acarreta⁶ para uma população que já apresenta a sua integridade óssea comprometida pelo VIH, pelo que este efeito paradoxal da TARV é particularmente preocupante, sobretudo quando estes fármacos são fundamentais para garantir o controlo da doença e prevenir a sua progressão para SIDA.² Desta forma, é importante explorar esta área com o intuito de encontrar estratégias de prevenção que possam ser implementadas para impedir a aceleração da perda óssea nesta população, diminuindo assim esta problemática.⁶

Metodologia:

Esta revisão sistemática foi realizada com base nas diretrizes PRISMA.

As bases de dados utilizadas incluem a *Pubmed* e *SciElo*, onde foram pesquisadas as seguintes palavras-chave: VIH, osteoporose, osteopenia, densidade mineral óssea e terapêutica antirretrovírica. Foi estabelecido um limite temporal que engloba artigos publicados entre Janeiro de 1996 e Dezembro de 2021, inclusive, sendo que apenas foram incluídos artigos escritos na língua portuguesa e inglesa.

Foram avaliados todo o tipo de artigos de forma a diminuir possíveis perdas de informação que poderiam ser relevantes ao objetivo desta revisão. Algumas das referências dos artigos inicialmente selecionados, foram também analisadas com o intuito de encontrar novos potenciais artigos que pudessem ser incluídos nesta revisão.

O processo de análise dos títulos e dos *abstracts* de todas as referências foi realizado apenas por um revisor, sendo que numa fase inicial cada referência foi classificada como “excluída”, “incluída” ou “dúbia”. Após todas as referências terem sido analisadas e agrupadas com base na classificação anterior, apenas aquelas que pertenciam ao grupo “incluída” e “dúbia” passaram à fase final de leitura completa do artigo, novamente por apenas um revisor, onde foram submetidas aos critérios de inclusão e exclusão. Em situações de dúvida, foi solicitada a ajuda de um segundo revisor.

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos que demonstrem a relação entre a infeção por VIH em doentes nunca tratados com TARV e a DMO; artigos que demonstrassem a relação existente entre a TARV e a DMO, tanto em doentes VIH+ como em doentes VIH- que foram submetidos a profilaxia pré-exposição (PrEP).

Em caso de redundância foram privilegiados os artigos com base na qualidade do estudo, tendo sido priorizados aqueles estudos com uma amostragem maior e mais representativa da população em geral, com um melhor desenho, maior duração do mesmo e com objetivos mais bem definidos.

Foram excluídos todos os artigos que não estavam de acordo com os objetivos pretendidos desta revisão, incluindo aqueles que avaliassem apenas a ocorrência de fraturas ou apenas marcadores do turnover ósseo sem avaliar a DMO. Dentro da seleção final dos artigos, foram ainda excluídos estudos feitos em animais e ainda todos aqueles que apenas incluíssem populações específicas e que iriam consequentemente introduzir possíveis vieses que influenciariam a interpretação final do objetivo desta revisão sistemática. Assim, todos os artigos que avaliassem a

relação entre a DMO e o VIH em pessoas com patologias que pudessem influenciar o metabolismo ósseo e conseqüentemente influenciar a DMO, foram igualmente eliminados, tal como aqueles que incluíam indivíduos a receber qualquer tratamento para uma baixa DMO.

A qualidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi avaliada por apenas um revisor e em situações de dúvida, recorreu-se à ajuda de um segundo revisor. A escala utilizada foi a *Newcastle Ottawa Scale* (NOS) para os estudos de coorte. Para os estudos transversais foi utilizada uma versão modificada da NOS.

Resultados:

Foram identificados 4428 artigos, sendo 4397 provenientes da *Pubmed* e 31 da *SciELO*. Posteriormente foram excluídos 2768 duplicados, tendo resultado um total de 1660 artigos para análise dos títulos e dos *abstracts*. Destes, 1554 foram eliminados, pelo que apenas 106 foram lidos na íntegra. Foram selecionados 27 artigos, sendo dois deles revisões bibliográficas^(7,8), seis meta-análises^(9,10,11,12,13,14) e 19 estudos^(15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33). Foi ainda incluída uma tese de mestrado indexada no repositório da Universidade do Porto, realizada em 2019 e que inclui dados relativos à DMO de uma população de doentes portugueses VIH+ que frequentavam as consultas de comorbilidades não infecciosas no doente com VIH do serviço de infeciologia do Centro Hospitalar e Universitário do Porto.³⁴

Assim, no total foram incluídos 28 artigos nesta revisão sistemática (figura 1). As características gerais das seis meta-análises e dos 20 estudos encontram-se, respetivamente, na tabela I e II. A qualidade dos estudos encontra-se na tabela II. De acordo com a NOS, quatro estudos transversais apresentaram alta qualidade (pontuação >7) e dois apresentaram qualidade moderada (pontuação entre 5-7). Dentro dos estudos de coorte, sete apresentaram boa qualidade (3 ou 4 pontos no domínio de seleção + 1 ou 2 pontos no domínio de comparabilidade + 2 ou 3 pontos no domínio de resultado/exposição) e sete apresentaram baixa qualidade (0 ou 1 ponto no domínio de seleção OU 0 pontos no domínio de comparabilidade OU 0 ou 1 ponto no domínio de resultado/exposição).

Descrição sumária de cada revisão sistemática com meta-análise que foram incluídas nesta revisão:

Todd T. Brown e Roula B. Qaqish realizaram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de determinar a prevalência da baixa DMO e da osteoporose em indivíduos VIH+ *versus* (vs.) VIH-, indivíduos tratados com TARV vs. nunca tratados com TARV e em indivíduos tratados com inibidores da protease (IP) vs. não tratados com IP. Dos 884 indivíduos VIH+, 67% apresentaram uma DMO diminuída, dentro dos quais 15% tinham osteoporose. Quando comparados ao grupo de 654 indivíduos VIH-, os indivíduos VIH+ apresentaram uma probabilidade 6,4 vezes e 3,7 maior de apresentar baixa DMO e osteoporose, respetivamente. Os indivíduos a realizar TARV apresentaram maior prevalência de baixa DMO comparativamente aos indivíduos nunca tratados com TARV (*Odds ratio* (OR) 2.5, 95% Intervalo de confiança (IC) 1.8, 3.7), sendo a probabilidade de desenvolver osteoporose 2,4 vezes maior no grupo a realizar TARV. Os indivíduos a realizar tratamento com IP apresentaram maior prevalência de baixa DMO relativamente àqueles que não faziam IP (OR 1.5,

95% IC 1.1, 2.0), sendo a probabilidade destes de desenvolver osteoporose 1,6 vezes superior comparativamente ao grupo controlo.⁹

Mark J. Bolland *et al.* realizou uma meta-análise com o objetivo de avaliar as alterações a longo prazo da DMO em indivíduos VIH+ e se existem diferenças relativamente ao status inicial de estar ou não a realizar Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART). Após 1.5 a 2.7 anos de seguimento, verificou-se apenas uma diminuição de 0.6% (95% IC= -1.1 a -0.1) da DMO na coluna lombar nos indivíduos VIH+ relativamente ao grupo controlo. Constatou-se também que, os indivíduos VIH+ tratados com HAART desde o início, apresentaram uma DMO estável ou ligeiramente aumentada no primeiro ano, estável ou ligeiramente diminuída no segundo ano e estável a partir dos 2.5 anos de seguimento. No grupo de indivíduos VIH+ que não se encontravam inicialmente a realizar HAART, verificou-se uma perda acelerada de DMO em todas as medições (entre 2.1–3.2% no primeiro ano e 2.4–4.4% no segundo ano) e que a taxa de alterações anual da DMO foi superior no primeiro ano tendo diminuído a partir daí.¹⁰

S. S. L. Goh *et al.* realizou uma meta-análise com o objetivo de avaliar a prevalência de osteopenia/osteoporose em indivíduos VIH+ e quais os fatores de risco associados. A prevalência de osteopenia/osteoporose foi significativamente maior no grupo de indivíduos VIH+ [OR= 2.4 (95%IC: 2.0, 2.8) na coluna lombar e 2.6 (95%IC: 2.2, 3.0) na anca] e no grupo de indivíduos a fazer TARV [OR = 2.8 (95%IC: 2.0, 3.8) na coluna lombar e 3.4 (95%IC: 2.5, 4.7) na anca] relativamente ao grupo controlo. Os indivíduos tratados com IP apresentaram um OR de 1.3 (95%IC: 1.0, 1.7) de desenvolver osteopenia/osteoporose comparativamente ao grupo controlo. Verificou-se maior proporção de baixa DMO em indivíduos tratados com tenofovir (52.6%) relativamente ao grupo de controlo, contudo esta diferença não foi estatisticamente significativa. Não se verificou diferença significativa na percentagem de alterações da DMO na coluna lombar, colo do fémur ou anca desde o valor basal até ao *follow-up* entre o grupo de indivíduos VIH+, daqueles tratados com IP ou com tenofovir e controlos. Constatou-se que a idade avançada, história de fratura óssea prévia, baixo índice de massa corporal (IMC), baixo peso corporal, hispânicos ou caucasianos, baixo nível de testosterona, tabagismo, baixa contagem de células CD4, lipodistrofia, baixa massa gorda e baixa massa corporal magra foram associados com baixa DMO.¹¹

Jakob Starup-Linde *et al.* realizou uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar o risco de fratura e a DMO, incluindo as alterações que esta sofre ao longo do tempo em indivíduos VIH+ comparativamente aos VIH-. Tinha também como objetivo, avaliar os efeitos dos fármacos anti-osteoporóticos nos indivíduos VIH+. Verificou-se um risco de fraturas de fragilidade e fraturas da anca aumentado. Constatou-se ainda, que os indivíduos VIH+ apresentaram uma DMO mais baixa quer na anca como na coluna lombar relativamente ao grupo controlo.¹²

Benjamin Baranek *et al.* realizou uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de quantificar o impacto da toma oral de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF)/ Emtricitabina (FTC) na DMO e ainda, o risco de osteoporose, baixa massa óssea e fraturas, em indivíduos que tomam estes fármacos como PrEP e como tratamento do VIH. A toma de TDF foi associada a um maior declínio da DMO quer no grupo da PrEP (coluna lombar: Mean difference (MD)=-0,82%, 95% IC=-1,28, -0,37%, $I^2=38\%$; anca: MD= -0.81%, 95% IC=-1.22, -0.40%, $I^2=48\%$), como naqueles a fazer tratamento do VIH (coluna lombar: MD=-1.62%, 95% IC=-2.30, -0,95%, $I^2=93\%$; anca: MD= -1.75%, 95% IC=-2.08, -1.42%, $I^2=83\%$; colo do fémur: MD=-1.26%, 95% IC=-2.15, -0,38%, $I^2=43\%$;) relativamente aos indivíduos a não tomar TDF.¹³

Chao-Jui Chang *et al.*, realizou uma meta-análise com o objetivo de avaliar a influência do VIH na DMO de indivíduos VIH+ e a diferença da prevalência de fraturas entre indivíduos VIH+ e VIH-. Os indivíduos VIH+ apresentaram menor DMO na coluna lombar (-0.04, 95% IC: -0.05~-0.03, $p < 0.00001$) e na anca (-0.04, 95% IC: -0.05~-0.04, $p < 0.00001$), bem como, maior prevalência de fraturas (4.08% vs. 0.44%; Risco relativo (RR): 1.91, 95% IC: 1.46-2.49, $p < 0.00001$).¹⁴

Descrição sumária dos estudos que foram incluídos nesta revisão sistemática:

Corrilynn O Hileman *et al.*, realizou um estudo prospetivo com uma duração de 48 semanas com o objetivo verificar as alterações que ocorrem ao nível da DMO na anca e coluna em adultos VIH+ que nunca realizaram TARV e comparar com um grupo de indivíduos saudáveis com idade, sexo e raça semelhantes. Este estudo incluiu 40 indivíduos VIH+ e 37 VIH-, sendo que 69% destes eram homens e 68% eram afro-americanos. A idade mediana era de 38 (25-49) anos e o IMC de 26.5 (23.3-29.6) kg/m^2 . A mediana da duração de infeção por VIH era de 4 (1.1-12.4) anos. O grupo de indivíduos VIH+ apresentava maior percentagem de fumadores (72% vs. 15%; $p < 0.0001$) e de indivíduos com hepatite C (19% vs. 2%; $p=0.017$) comparativamente ao grupo de controlo. Constatou-se uma perda de DMO na anca e no trocânter ao logo das 48 semanas do estudo nos indivíduos VIH+ que nunca realizaram TARV. No entanto, as alterações observadas na DMO não tiveram significado estatístico. Verificou-se ainda uma associação independente entre concentrações mais elevadas de IL-6 ($p=0.04$) e raça caucasiana ($p < 0.01$) à progressão para osteopenia ou osteoporose nos indivíduos VIH+. Contudo, o mesmo não se verificou com os níveis de 25(OH)vitamina D.¹⁵

Michael Kasonde *et al.* realizou um estudo longitudinal com o objetivo de avaliar os efeitos da toma diária de TDF-FTC na DMO em indivíduos VIH- a realizar PrEP. Foram incluídos um total de 220 participantes VIH-, sendo que 108 se encontravam a realizar TDF-FTC e 112 faziam parte do grupo de placebo. Verificou-se que perdas de DMO $>3.0\%$ em qualquer lugar anatómico após o

início do estudo foram significativamente maiores no grupo que recebeu TDF-FTC comparativamente ao grupo placebo [34/68 (50,0%) TDF-FTC vs. 26/79 (32,9%) placebo; $p = 0,04$]. No mês 30, constatou-se uma pequena diferença, embora significativa na alteração percentual média da DMO relativamente ao valor basal no grupo a realizar TDF-FTC relativamente ao grupo placebo [antebraço 20,84% ($p = 0,01$), coluna 21,62% ($p = 0,0002$), anca 21,51% ($p = 0,003$)].¹⁶

David Rey *et al.* realizou um estudo prospetivo com o objetivo de compreender melhor a patogénese da baixa DMO em indivíduos VIH+. Desta forma, avaliaram a DMO de dois grupos durante um período de dois anos, sendo um grupo de homens VIH+ sem TARV e outro de homens VIH+ a iniciar TARV. O estudo incluiu 39 indivíduos com uma idade mediana de 38.6 anos. Verificou-se que 19.5% dos indivíduos VIH+ apresentavam osteoporose em pelos menos um local anatómico e 61% apresentavam osteopenia, demonstrando a alta frequência destas alterações em homens VIH+. Verificou-se ainda que após o início de TARV, a DMO diminuiu e os marcadores de *turnover* ósseo aumentaram, enquanto no grupo de indivíduos não tratados a DMO manteve-se estável.¹⁷

A Carr *et al.* realizou um estudo com o intuito de avaliar a prevalência de baixa DMO em 424 indivíduos VIH+ não tratados com TARV e quais os fatores de risco associados. A idade média da população estudada era de 34 anos [Desvio padrão (DP) 10,1 anos], em que 79% não eram caucasianos, 26.0% eram mulheres e 12.5% apresentavam um $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$. Na população estudada, constituída por indivíduos VIH+ com contagens de CD4+ normais, verificou-se que, apesar da presença de baixa DMO ser comum, a osteoporose era rara. Uma DMO baixa foi associada a fatores de risco tradicionais nomeadamente sexo feminino, latinos/hispânicos, IMC mais baixo e maior taxa de filtração glomerular estimada. Um maior tempo desde o diagnóstico da infeção por VIH foi associada a menor DMO na anca. Não se verificou uma relação entre a DMO e a carga vírica.¹⁸

Willard Tinago *et al.* realizou um estudo prospetivo de três anos com o objetivo de comparar as alterações na DMO observadas ao longo do tempo e os fatores de risco associados a estas alterações entre 176 indivíduos VIH+ e 208 indivíduos VIH- com idades medianas de 39 e 43 anos, respetivamente. Apesar de se ter constatado uma DMO inferior nos indivíduos VIH+, ambos os grupos apresentaram uma diminuição da DMO ao longo do tempo, não tendo sido demonstradas diferenças significativas na taxa de decréscimo da DMO. Demonstrou-se que o início da TARV constitui um fator determinante para o maior declínio da DMO e que, há uma estabilização da DMO ao longo do tempo, naqueles indivíduos a realizar TARV de forma contínua há mais de três meses. Constatou-se também que, indivíduos com idade > 30 anos, de etnia caucasiana e que não realizaram TARV durante o *follow up* apresentaram maior declínio da DMO ao nível do colo do fémur e demonstrou-se ainda a associação entre valores maiores de hormona paratiroide com um

menor declínio da DMO no colo do fémur. Não se verificou uma associação entre a exposição a TDF e IP com as alterações da DMO.¹⁹

David V. Glidden *et al.* realizou um estudo com o intuito de avaliar os efeitos da toma e suspensão da PrEP com TDF na DMO em indivíduos VIH-. Os indivíduos foram submetidos a DEXA para quantificar a DMO na anca e na coluna no início do *follow up*, a cada 24 semanas até à interrupção da PrEP e 24 semanas após a sua descontinuação. Verificou-se que a DMO média retomou os valores basais dentro de 12 a 18 meses após a descontinuação da PrEP com TDF.²⁰

María Elena Ceballos *et al.* realizou um estudo prospetivo com o intuito de avaliar a DMO, a reabsorção óssea e o status de vitamina D em indivíduos recém-diagnosticados com VIH. Foram avaliados 70 homens, com uma idade entre os 19 e os 50 anos, sendo a média de 31 anos. A DMO encontrava-se diminuída (Z score ≤ 2.0) em nove indivíduos (13%), sendo que todos estes apresentavam a coluna lombar comprometida e apenas um apresentava envolvimento do colo do fémur. Concluiu-se que em indivíduos recém-diagnosticados com VIH sem TARV e sem causas conhecidas para osteoporose secundária, o VIH afeta de forma negativa a saúde óssea, sendo que um em quatro doentes apresentava uma DMO diminuída ou uma reabsorção óssea aumentada, ambas fatores de risco para o desenvolvimento de fraturas. Verificou-se ainda que os indivíduos VIH+ apresentavam maior prevalência de défice de vitamina D quando comparados ao grupo controlo.²¹

Mark J. Bolland *et al.* realizou um estudo prospetivo com o objetivo de avaliar se a DMO se mantém estável em homens de meia-idade e mais velhos que se encontram a realizar TARV por mais de 10 anos. Foram incluídos 44 homens a realizar TARV, sendo que a DMO foi medida no começo, aos dois, seis e 12 anos após. No início do estudo, a média da idade dos participantes era 49 anos, a duração média da infeção por VIH era de oito anos e a duração média de TARV era de 50 meses. Após 12 anos, verificou-se um aumento da DMO de 6.9% (IC 95% 3,4 a 10,3) na coluna lombar e uma estabilização da mesma ao nível da anca total, colo do fémur e de todo o corpo. Apenas dois indivíduos apresentaram uma diminuição da DMO $>10\%$ em qualquer lugar anatómico e ambas as diminuições foram explicadas por comorbilidades presentes nestes indivíduos. Concluiu-se que a DMO se manteve estável ao longo de 12 anos em homens VIH+ sob TARV.²²

Gonçalo Miguel do Bem *et al.* realizou um estudo retrospectivo cujo objetivo consistia em analisar as alterações na DMO encontradas na população portuguesa VIH+. A população estudada incluía 196 indivíduos VIH+, em que 73% eram do sexo masculino, com uma mediana de idade de 55 anos, que frequentaram as consultas de comorbilidades não infecciosas no doente VIH+ do serviço de infeciologia do Centro Hospitalar e Universitário do Porto (CHUP) desde o início do ano

de 2016 até ao fim de 2018. Verificou-se uma prevalência elevada (62,2%) de baixa densidade mineral óssea (T-Score < -1) e de osteoporose (24%) na população portuguesa VIH+.³⁴

Win Min Han *et al.* realizou um estudo prospetivo de cinco anos com o objetivo de avaliar as alterações da DMO em indivíduos VIH+, após iniciarem TARV pela primeira vez. Foram incluídos 106 indivíduos VIH+, em que 75 iniciaram um regime de TARV com TDF e 31 sem TDF e um grupo controlo com 66 indivíduos VIH-. Os indivíduos infetados apresentavam uma idade relativamente menor quando comparado ao grupo dos indivíduos não infetados (37.2 vs. 41.1 anos, $P < 0.001$) mas apresentavam uma composição corporal semelhante. Relativamente aos indivíduos VIH+, aqueles que iniciaram um esquema de TARV com TDF apresentavam uma idade semelhantes aos que iniciaram um regime sem TDF (37.0 vs. 38.2 anos, $P = 0.8$). Verificou-se que os indivíduos VIH+ que iniciaram TARV contendo TDF, a perda de DMO persistiu ao longo dos cinco anos, apesar da taxa de perda ter sido mais lenta após os primeiros 24 meses e verificou-se ainda que estes apresentaram maior propensão para perda de DMO nos três locais anatómicos comparativamente aos indivíduos VIH+ a realizar TARV sem TDF e com os indivíduos VIH-.²³

Yong-Qin Zeng *et al.* realizou um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a prevalência e os fatores de risco associados às alterações da DMO em 156 homens chineses VIH+ que nunca realizaram TARV previamente, sendo que estes apresentavam uma idade mediana de 28 anos (25, 32). Dos 156 indivíduos envolvidos no estudo, 48.7% e 4.5% apresentavam osteopenia e osteoporose, respetivamente. Relativamente aos fatores de risco, verificou-se uma associação positiva entre um baixo índice de massa corporal ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$) e a diminuição da DMO.²⁴

Wenmin Guan *et al.* realizou um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar as alterações a longo prazo do Índice do osso trabecular (TBS) e da DMO em indivíduos chineses VIH+ a realizar TARV. Foram incluídos 459 doentes, em que 421 eram homens (91.7%) e 38 eram mulheres (8.3%), com uma idade de 36.1 ± 11.3 anos (entre 20.2 a 77.8 anos) e um IMC de $22.5 \pm 3.5 \text{ g/cm}^2$. Verificou-se que 13 dos 68 indivíduos com idade ≥ 50 anos apresentava uma DMO normal associada a um TBS parcialmente diminuído ou diminuído. A DMO da coluna lombar atingiu valores mais baixos às 48 semanas após o início da TARV, tendo-se verificado uma melhoria gradual desde então. Por outro lado, a DMO ao nível do colo do fémur e da anca atingiu os valores mais baixos às 96 semanas após o início da TARV, tendo-se mantido estável posteriormente. Concluiu-se que após os primeiros três anos de TARV, ocorreu uma estabilização da DMO e do TBS. No entanto, quer a DMO da coluna lombar e da anca, quer o TBS mantiveram-se persistentemente baixos comparativamente ao valor inicial. Apenas a DMO da coluna lombar não sofreu alterações significativas durante os cinco anos de exposição à TARV.²⁵

NA Jespersen *et al.* realizou um estudo com o objetivo de avaliar a prevalência e a incidência de determinadas patologias não transmissíveis no momento de diagnóstico, cinco e 10 anos após, sendo a osteoporose uma das patologias estudadas. Para tal, utilizou os registos médicos de uma população de adultos dinamarqueses VIH+, compreendidos entre 1985 e 2017. Foram incluídos 1043 indivíduos VIH+ e um grupo de controlo constituído por 10430 indivíduos VIH-. Dos 1043 indivíduos VIH+, 29.5% foram diagnosticados na época pré- HAART (1985-1995), 31.4% no período mais precoce do aparecimento da HAART (1996-2005) e 39% no período mais tardio da HAART (2006-2017). Dentro do grupo de infetados com o VIH, a idade mediana do diagnóstico de VIH foi de 36,6 anos (29,3-45,5), sendo que 19.8% apresentavam idade >50 anos. Além disso, 71.6% eram homens. A incidência cumulativa de osteoporose não diferiu entre o grupo de indivíduos VIH+ e VIH-. A prevalência de osteoporose aumentou com o aumento da idade, sendo que nas faixas etárias dos 41-50 e >51 anos, os indivíduos VIH+ tiveram maior incidência cumulativa de osteoporose (18.3% e 16.7%, respetivamente), quando comparados com o grupo de indivíduos VIH- (15.9% e 13.1%, respetivamente). Além disso, verificou-se uma maior incidência cumulativa em 10 anos na população de indivíduos pós-HAART tardia (21.4%) comparativamente aos grupos pós-HAART precoce (12.3%) e pré-HAART (7.2%). O diagnóstico de osteoporose foi realizado em 99% dos casos devido à presença de fraturas osteoporóticas e não se verificaram diferenças entre os três períodos temporais estabelecidos.²⁶

Patricia Atencio *et al.* realizou um estudo transversal numa população de 245 homens VIH+ que nunca realizaram TARV, com o objetivo de avaliar o envolvimento ósseo e quais os fatores de risco que podem contribuir para a diminuição de DMO nesta população. A idade mediana da população estudada era de 36.4%, sendo 68% deles caucasianos, 29.3% latino-americanos e 2.7% de raça africana. Dos 245 indivíduos envolvidos, 22.8% apresentavam baixa DMO (Zscore<-2.0). Foi possível constatar uma associação significativa entre o Z-score da coluna lombar com o valor de CD8 e com o rácio CD4/CD8 e entre o consumo de álcool com o Z-score do colo do fémur.²⁷

Karen Ingrid Tasca *et al.* realizou um estudo transversal com o objetivo de avaliar qual o possível contributo da TARV em algumas comorbilidades encontradas nos indivíduos VIH+ assintomáticos, sendo a osteoporose uma das comorbilidades estudadas. Foram divididos 94 indivíduos VIH+ por quatro grupos consoante a toma de TARV: o *grupo 1* continha 21 indivíduos sem TARV; *grupo 2* continha 17 indivíduos a realizar TARV há menos de 2 anos; *grupo 3* continha 40 indivíduos a realizar TARV entre 2-10 anos; o *grupo 4* continha 16 indivíduos a realizar TARV há mais de 10 anos. Verificou-se uma prevalência elevada de osteopenia/osteoporose (53.2%). Constatou-se ainda que os grupos um e quatro foram aqueles que apresentaram maiores alterações ósseas (G1: 63.7% e G4: 62.5%), enquanto os grupos dois e três apresentaram

prevalências intermédias (G2: 36.4% e G3: 53.0%). Não se verificaram diferenças entre os grupos relativamente ao risco de fraturas em 10 anos.²⁸

Patricia Atencio *et al.* realizou um estudo prospetivo com o objetivo de avaliar as alterações ao nível da DMO e dos marcadores ósseos (osteocalcina (OC), telopeptídeo carboxiterminal do colagénio tipo I (CTX), porção N-terminal do procolagénio tipo I (P1NP) e enzima fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP)), em indivíduos VIH+ sem tratamento prévio, nas primeiras 12 e 48 semanas após início da TARV. Foram incluídos neste estudo 92 homens com uma idade média de 34.8 anos (± 9.6), em que 21 indivíduos receberam TARV contendo TDF, 22 com TAF e 49 com abacavir (ABC). Foi possível constatar uma alta prevalência de baixa DMO em indivíduos VIH+ sem TARV prévia. Verificou-se ainda que, TARV com TDF está associada a uma maior deterioração óssea tanto nas 12 como nas 48 semanas. O TAF demonstrou uma deterioração óssea semelhante às 12 semanas que eventualmente desapareceu às 48 semanas.²⁹

Karynne Grutter Lopes *et al.* realizou um estudo transversal onde comparou a DMO entre indivíduos VIH+ tratados com TARV (43.9 \pm 8.7 anos) com 2 grupos de indivíduos VIH-, um com idade semelhante (43.2 \pm 8.5 anos) e outro com idade superior (74.4 \pm 8.3 anos). Verificou-se que a DMO total era semelhante nos grupos de indivíduos VIH+ (1.04 \pm 0.13 g.cm⁻²) e VIH- constituído por indivíduos mais velhos (1.00 \pm 0.15 g.cm⁻², P=0.86), e ambos apresentavam valores inferiores relativamente aos indivíduos VIH- e com idade semelhante ao grupo infetado (1.20 \pm 0.13 g.cm⁻², P< 0.01).³⁰

Pilar Vizcarra *et al.* realizou um estudo transversal onde comparou o valor da DMO entre uma população de indivíduos VIH+ tratada (idade média de 46 anos, 25% mulheres) com um grupo representativo da população espanhola e outro representativo dos Estados Unidos da América (EUA). Verificou-se que, no grupo de 928 indivíduos VIH+, a prevalência de osteoporose na coluna lombar/colo fémur foi de 18%/5% em homens e 17%/10% em mulheres, respetivamente, e que esta aumentou a partir dos 40 anos nos homens e a partir dos 50 nas mulheres (osteoporose em 20% e 27%, respetivamente). Constatou-se ainda que a DMO foi inferior, em quase todas as faixas etárias, no grupo de indivíduos VIH+ relativamente aos grupos controlo (média, -6%; entre 0%–11% menor relativamente ao grupo espanhol e -8%; entre 0%–14% menor que o grupo americano).³¹

Hataikarn Nimitphong *et al.* realizou um estudo transversal com o objetivo de comparar a DMO entre homens VIH+ e VIH- com idade e IMC equiparáveis. O estudo incluiu 45 homens VIH+ (duração média de infeção de 13.4 \pm 7.3 anos) a realizar TARV (58% com TDF e 13% com IP; duração média do tratamento de 11.6 \pm 6.6 anos), com uma idade média de 64.6 \pm 4.5 anos, e 42 homens VIH- com uma idade média de 66.7 \pm 5.6 anos. A DMO média e a prevalência de osteopenia ou osteoporose demonstraram-se semelhantes em ambos os grupos. O risco de fratura osteoporótica

major não se revelou significativamente superior no grupo de homens VIH+ ($3.87\% \pm 2.02\%$ vs. $3.19\% \pm 1.40\%$, $P = .070$).³²

Pulin Kumar Gupta *et al.* realizou um estudo transversal com o intuito de estimar a DMO em indivíduos VIH+ nunca tratados com TARV e definir quais os preditores para uma DMO anormal e o risco de fraturas patológicas nestes indivíduos. Foram incluídos 120 indivíduos VIH+ nunca tratados com TARV (98 homens e 22 mulheres; idade média de 31.70 anos; duração média da doença de 2.4 anos – entre 1 e 6 anos) e 80 indivíduos VIH- saudáveis (60 homens e 20 mulheres; idade média de 29.96 anos) com idade e sexo equiparáveis. Dos 120 indivíduos VIH+ nunca antes tratados com TARV, a prevalência de osteoporose e osteopenia foi de 13% e 41%, respetivamente, em comparação com 0% e 17,5% no grupo controlo ($P < 0,001$). A DMO média nos indivíduos VIH+ foi de 0,842 g/cm², aproximadamente 25% menor quando comparado ao grupo controlo (1,112 g/cm²). Verificou-se uma associação significativa de baixa DMO com o VIH *per se* ($P < 0,001$), baixa contagem de células CD4 ($P < 0,001$), baixos níveis de vitamina D ($P < 0,001$), longa duração da doença ($P < 0,04$), história de infeções oportunistas ($P < 0,03$) e história de tuberculose prévia ($P < 0,05$).³³

Discussão:

Os resultados obtidos nesta revisão sistemática demonstraram uma relação inequívoca entre a infecção por VIH, o uso da TARV e a DMO.

Pilar Vizcarra *et al.*³¹, Todd T. Brown e Roula B. Qaqish⁹ e S. S. L. Goh *et al.*¹¹ evidenciaram uma maior prevalência de osteopenia/osteoporose na população infetada com o VIH e a realizar TARV. Karen Ingrid Tasca *et al.* constatou mais alterações ósseas nos indivíduos VIH+ nunca tratados com TARV e naqueles tratados há mais de 10 anos.²⁸ Isto demonstra o possível contributo quer do VIH *per se* como da TARV nestas alterações ósseas.

A evidência defendida nos estudos de Yong-Qin Zeng *et al.*²⁴, A Carr *et al.*¹⁸, Patricia Atencio *et al.*²⁹ e María Elena Ceballos *et al.*²¹ aponta que a maioria dos indivíduos VIH+ não tratados com TARV apresentaram uma DMO reduzida e ainda um aumento dos marcadores de reabsorção óssea. Demonstrou-se ainda uma associação entre a maior perda de DMO e uma maior virémia, duração mais prolongada e um estágio mais avançado da infecção em indivíduos VIH+ nunca tratados com TARV, refletindo os efeitos negativos que o próprio VIH tem na DMO.⁷

Todd T. Brown e Roula B. Qaqish demonstraram uma prevalência superior de baixa DMO em indivíduos a realizar TARV comparativamente aos grupos controlo.⁹ Willard Tinago *et al.*¹⁹ e David Rey *et al.*¹⁷ verificaram um maior declínio da DMO nos indivíduos VIH+ após terem iniciado TARV, o que reflete o seu contributo na perda óssea evidenciada nestes indivíduos. À semelhança, Mark J. Bolland *et al.* demonstrou uma perda acelerada da DMO, durante um curto período de tempo, após o início da HAART, seguido de um período mais longo de estabilidade/aumento da mesma.¹⁰ Win Min Han *et al.* também verificou uma perda de DMO em indivíduos VIH+ nunca tratados com TARV após iniciarem tratamento com TDF, e que apesar desta perda se manter após 5 anos, a taxa de declínio começou a ser mais lenta desde os 24 meses.²³ Em contrapartida, Wenmin Guan *et al.* verificou uma estabilização da DMO mais precoce, após os primeiros três anos de TARV.²⁵ Estas diferenças podem estar associadas às características distintas das populações incluídas em cada estudo. No entanto, ambos os estudos demonstraram de forma semelhante a ocorrência de uma estabilização da DMO após algum tempo da toma contínua de TARV. Mark J. Bolland *et al.* demonstrou que esta estabilização da DMO se manteve durante 12 anos em homens de meia-idade e idosos VIH+ tratados com TARV.²² Isto levanta a possibilidade de não ser necessário monitorizar regularmente a DMO em indivíduos VIH+ sem fatores de risco e a realizar TARV a longo prazo.²²

Alguns estudos demonstram diferenças relativamente à perda de DMO, entre os diferentes regimes terapêuticos. Win Min Han *et al.* verificou que os indivíduos a fazer TDF eram mais

propensos a ter perda de DMO relativamente aos indivíduos VIH- e aos VIH+ a não tomar TDF.²³ Patricia Atencio *et al.* verificou uma associação entre o TDF e maior deterioração óssea em 12 e 48 semanas, enquanto a TAF apresentou deterioração óssea semelhante às 12 semanas, que desapareceu às 48 semanas.²⁹ Benjamin Baranek *et al.* constatou um maior declínio da DMO com a toma do TDF como PrEP e TARV relativamente aos indivíduos que não tomavam TDF.¹³ Porém, a magnitude do declínio foi superior naqueles a realizar TARV comparativamente àqueles a fazer PrEP.¹³ Isto é compatível com aquilo que está descrito nos resultados desta revisão, dado que, os indivíduos a realizar TDF como TARV apresentam um fator de risco adicional para o declínio da DMO, nomeadamente, o VIH. Relativamente aos efeitos deletérios do TDF na DMO, David V. Glidden *et al.* constatou a ocorrência de regressão da DMO média para os valores basais, 12 a 18 meses após os indivíduos VIH- descontinuarem a PrEP com TDF.²⁰ Relativamente aos IP, há evidência que demonstra a sua associação com perda de DMO.⁷ Alguns estudos *in vitro* demonstraram que estes podem alterar a expressão genética dos osteoblastos, diminuir a diferenciação das células-tronco mesenquimatosas e aumentar a diferenciação dos osteoclastos.⁷ Alguns dados sugerem ainda que parte desta perda óssea pode ser explicada pelo uso concomitante de TDF.⁷ No entanto, alguns dados são discordantes e variam de acordo com o IP, pelo que é provável que existam outros mecanismos pelos quais estes fármacos afetam a DMO, que ainda não são conhecidos.⁷

Karynne Grutter Lopes *et al.* demonstrou semelhanças na DMO de indivíduos de meia-idade VIH+ e em indivíduos VIH- mais velhos, levantando a hipótese de haver uma osteopenia acelerada em pessoas de meia-idade VIH+.³⁰ No entanto, Hataikarn Nimitphong *et al.* verificou uma prevalência semelhante de osteopenia/osteoporose entre dois grupos de homens idosos VIH+ e VIH-³² o que corrobora a estabilidade da DMO após toma de TARV a longo prazo, que se associa ao melhor estado de saúde e nutricional dos indivíduos VIH+ a realizar TARV, e ao consequente aumento de peso e correção do estado inflamatório.³² NA Jespersen *et al.* demonstrou um aumento da prevalência de osteoporose com a idade, sendo que nas faixas etárias dos 41-50 e >51 anos, os indivíduos VIH+ tiveram maior incidência cumulativa de osteoporose comparativamente aos VIH-.²⁶ Verificou ainda, uma maior incidência cumulativa em 10 anos na população de indivíduos pós-HAART tardia (2006-2017).²⁶ Isto pode ser uma consequência do maior envelhecimento da população VIH+ na era pós-HAART. A melhoria dos cuidados prestados à população VIH+ depois do aparecimento da TARV, levou à redução da mortalidade desta população e consequentemente ao seu envelhecimento que constitui um fator de risco independente para osteoporose.

Alguns estudos destacaram fatores de risco associados à maior perda de DMO em indivíduos VIH+. S. S. L. Goh *et al.* constatou que idade avançada, história de fratura óssea prévia, baixo IMC, baixo peso corporal, ser hispânico/caucasiano, baixo nível de testosterona, tabagismo, baixa contagem de células CD4, lipodistrofia, baixa massa gorda e baixa massa corporal magra se associam a baixa DMO.¹¹ Yong-Qin Zeng *et al.* também concluiu que o IMC constitui um fator de risco para a perda óssea.²⁴ Ao contrário de S. S. L. Goh *et al.*¹¹, A Carr *et al.* não constatou uma associação entre a baixa DMO com a contagem de células CD4+ ou carga viral.¹⁸ Por outro lado, Pulin Kumar Gupta *et al.* constatou que baixas contagens de células CD4+ e baixos níveis de Vitamina D constituem preditores de fraturas nos indivíduos VIH+.³³ Além disso, María Elena Ceballos *et al.* demonstrou maior prevalência de déficit de vitamina D em indivíduos VIH+²¹, o que provavelmente pode ser explicado pela inflamação crônica e replicação vírica associada à infecção VIH.⁷ A TARV pode também contribuir para a redução dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, destacando-se o efavirenz como principal responsável.⁷ Porém, a importância clínica das alterações no metabolismo da vitamina D despoletadas pela TARV não é clara.⁷

Corrilynn O. Hileman *et al.* constatou uma associação entre concentrações elevadas de IL-6 e a progressão para osteopenia/osteoporose nos indivíduos VIH+.¹⁵ Além disso, homens VIH+ apresentaram maior quantidade de CD14 solúvel (sCD14), um marcador de ativação de macrófagos, comparativamente aos homens VIH-, e verificou-se uma correlação negativa entre massa óssea e sCD14 em ambos os sexos.⁷ Estes achados juntamente com os obtidos por Corrilynn O. Hileman *et al.*¹⁵ sugerem que a inflamação e a ativação da imunidade inata desempenham um papel na perda óssea induzida pelo VIH.⁷

Outro mecanismo que contribui para a perda óssea é a disfunção da imunidade adaptativa induzida pelo VIH.⁷ Verificou-se que indivíduos VIH- com patologias inflamatórias, apresentam uma produção de RANKL pelas células T ativadas e conseqüentemente um aumento da osteoclastogênese.⁷ Também se verificou uma maior frequência de células T CD4+ e CD8+ ativadas em indivíduos VIH+ com baixa DMO, o que é compatível com o que foi mencionado anteriormente.⁷ Verificou-se ainda que, num subconjunto de 57 indivíduos VIH+ a realizar TARV e com supressão virológica, aqueles com baixa DMO continuaram a apresentar maior frequência de células T CD8+ ativadas sugerindo que, apesar do atingimento de supressão virológica, a perda de DMO persiste através dos mecanismos de ativação imunológica.⁷ As células B também sofrem alterações durante a infecção por VIH, nomeadamente desequilíbrios das vias RANKL/OPG em que há maior produção de RANKL em detrimento da OPG.⁸ Em modelos animais de infecção por VIH, constatou-se um aumento da produção de RANKL e diminuição da produção de OPG pelas células B.⁷ Verificou-se também uma maior produção do RANKL e menor produção de OPG em células B isoladas de

indivíduos VIH+ não tratados com TARV, comparativamente às células B isoladas de indivíduos VIH-.⁷ Estas alterações, foram ainda associadas a um aumento dos marcadores de renovação óssea e diminuição da DMO em indivíduos VIH+.⁷

Demonstrou-se que, à semelhança do que acontece com os macrófagos, o VIH tem a capacidade de infectar os osteoclastos humanos, independentemente do estágio de osteoclastogénese, entrando na célula através da interação com os recetores e co-recetores CD4 e CCR5.⁸ Além disso, os linfócitos T parecem ter a capacidade de transferir o vírus para os osteoclastos.⁸ Num estudo realizado em ratos, verificou-se a associação entre a infeção por VIH e um maior número de osteoclastos com consequente perda óssea significativa.⁸ O VIH afeta a estrutura dos osteoclastos, particularmente a zona de vedação, levando a alterações da motilidade dos podossomas, que, por sua vez, constituem o aparelho responsável pela reabsorção óssea, que consequentemente sofre um aumento.⁸ No que diz respeito aos osteoblastos, verificou-se uma diminuição da atividade da fosfatase alcalina, da deposição de cálcio, da proliferação e da viabilidade celular quando foram expostos à proteína VIH p55-gag e à glicoproteína de envelope gp120.⁷ As células T CD3+ quando expostas à glicoproteína de envelope gp120 apresentaram um aumento significativo da produção do RANKL e da diferenciação osteoclástica.⁷ Um estudo demonstrou que, a exposição in vitro ao longo de 20 dias das células-tronco mesenquimatosas a proteínas do VIH como Tat e Nef, promoveu uma senescência prematura, juntamente com um aumento do stress oxidativo e disfunção mitocondrial, resultando numa diminuição da diferenciação osteoblástica.⁷ Estes dados sugerem que as proteínas do VIH têm um papel na perda da DMO.⁷

No que diz respeito às consequências das alterações na DMO causadas pelo VIH e a TARV, Jakob Starup-Linde *et al.*¹² e Chao-Jui Chang *et al.*¹⁴ demonstraram que indivíduos VIH+ apresentam um risco aumentado de fraturas ósseas. Contudo, Jakob Starup-Linde *et al.* verificou que este risco não é totalmente explicado pela DMO reduzida.¹² Isto levanta a hipótese de haver benefício em iniciar tratamento antiosteoporótico precocemente em indivíduos com valores mais elevados de DMO.¹² A maior prevalência de baixa DMO, osteoporose e de risco de fraturas na população VIH+³⁵, revela a crescente necessidade de implementar medidas preventivas e terapêuticas, de forma a minorar este problema nesta população em risco.³⁵ As medidas preventivas incluem uma dieta equilibrada com adequado aporte de cálcio e de proteínas, sendo as recomendações médias diárias de 1000mg de cálcio e de 1g/kg de proteínas, juntamente com a prática regular de atividade física.³⁵ Ghayomzadeh *et al.* demonstrou que a combinação de treinos de resistência com treinos aeróbicos aparenta ser eficaz no combate da perda óssea em pessoas VIH+.³⁶ Outras medidas preventivas incluem mudanças do estilo de vida, tais como cessação tabágica, diminuição da ingestão de álcool,

e em alguns casos pode ainda ser considerada, a suplementação com Vitamina D e, eventualmente suplementação com cálcio, se a ingestão dietética deste for insuficiente.³⁵ As *guidelines* atuais da European Aids Clinical Society (EACS) recomendam a toma de uma dose de manutenção de 800 a 2000 UI/dia de vitamina D em pessoas infetadas com o VIH cujos níveis séricos de 25(OH) vitamina D < 20mg/mL e sugerem que, uma dose de reforço de 10000 UI/dia durante oito a 10 semanas pode vir a ser benéfica.³⁷ Atendendo ao risco aumentado de quedas na população VIH+, a pesquisa de fatores de risco para ocorrência destas quedas e a sua eventual prevenção, constituem medidas preventivas importantes que podem influenciar a incidência de fraturas nesta população.¹²

Relativamente à TARV, esta é recomendada a todos os indivíduos VIH+, devendo ser iniciada o mais precocemente possível, independentemente dos efeitos adversos no metabolismo ósseo.⁸ Starup-Linde *et al.* demonstrou que fármacos como o abacavir e o TAF apresentam efeitos menos deletérios na DMO comparativamente ao TDF, o que é uma solução para os indivíduos VIH+ com risco acrescido de osteoporose.¹² As *guidelines* EACS recomendam que o TAF deve ser escolhido, em detrimento do TDF, como tratamento de primeira linha em indivíduos com osteopenia ou osteoporose.³⁷

Apesar da terapêutica anti-osteoporótica ter efeitos benéficos na DMO da população VIH+¹², o seu início concomitante ao início da TARV não está preconizado³⁵. Starup-Linde *et al.* recomenda o início de alendronato ou zoledronato, como profilaxia da osteoporose, em indivíduos VIH+ com idade superior ou igual a 40 anos, um T-score ou Z-score da coluna lombar e/ou da anca inferior a - 1,5 e com fatores de risco adicionais para a ocorrência de fraturas.¹² Na sua meta-análise demonstrou um aumento de 3,5% da DMO da coluna lombar com a toma do alendronato e constatou melhorias significativas na DMO em doentes a realizar TARV prolongada, tendo-se verificado a manutenção destes efeitos positivos após 7 anos de follow-up.¹² Além disso, constatou que uma dose de zoledronato foi capaz de neutralizar a diminuição da DMO após o início da TARV em indivíduos nunca antes tratados para o VIH e que, os efeitos do zoledronato na DMO de indivíduos a realizar TARV prolongada são superiores comparativamente à permuta do TDF com outro antiretrovívico.¹² Magno da Rocha *et al.* demonstrou ainda que, a DMO foi superior em indivíduos com VIH que tomaram bifosfonatos em combinação com a suplementação de cálcio e vitamina D.³⁸

Outra hipótese terapêutica a ser considerada é o denosumab, um anticorpo monoclonal humano que se liga com grande especificidade ao RANKL, impedindo a ligação deste ao recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANK), contribuindo para a supressão da reabsorção óssea.³⁹ Em mulheres com osteoporose na pós-menopausa, o denosumab demonstrou ser superior no aumento da DMO quando comparado aos bifosfonatos.³⁹ No entanto, a sua eficácia ainda não foi

bem avaliada em doentes VIH+.³⁹ Makras *et al.* constatou que o denosumab é uma opção terapêutica bem tolerada e eficiente, que provocou um aumento da DMO em homens VIH+ sob TARV, pelo menos no primeiro ano de tratamento.³⁹ No entanto, são necessários mais estudos, de preferência randomizados e mais prolongados para comprovar a eficácia e segurança da toma deste fármaco na população VIH+.³⁹

Esta revisão sistemática apresentou algumas limitações, nomeadamente o facto de alguns estudos apresentarem um curto período de *follow-up*, como também o facto de alguns não apresentarem grupos de comparação, o que impossibilitou fazer comparações entre os resultados obtidos. No entanto, o grande período temporal definido, juntamente com a inclusão de todo o tipo de artigos na pesquisa para não perder possível informação relevante ao objetivo deste trabalho e ainda, o facto de a maioria dos artigos incluídos apresentarem uma qualidade alta constituem pontos a favor desta revisão.

Conclusão e perspectivas futuras:

Em suma, os resultados desta revisão sistemática constataram uma relação negativa entre a infecção VIH e a DMO em indivíduos VIH+ que não se encontram a realizar TARV. Constatou-se ainda a influência negativa da TARV na DMO em indivíduos VIH+ aquando do seu início e também em indivíduos VIH- que se encontram a realizar PrEP.

Atendendo à esperança média de vida aproximadamente normal da população VIH+, estamos perante uma população a envelhecer e com conseqüente aumento das comorbilidades associadas à idade, incluindo a osteoporose⁷. Além disso, desde a introdução da recomendação da WHO em 2015 acerca do uso da PrEP em pessoas com risco aumentado de contrair VIH, o seu uso global aumentou substancialmente, sendo que se estima que, em 2023, 4,6 milhões de pessoas a nível global se encontrem a realizar PrEP, o que corresponde a um aumento de quatro a oito vezes, relativamente ao ano de 2019.⁴⁰ O crescente uso a nível mundial da PrEP, juntamente com o envelhecimento da população VIH+ a realizar TARV indefinidamente aumentam a necessidade de criar protocolos de rastreio e de adotar métodos preventivos e terapêuticos específicos às necessidades desta população em risco, de forma a contrariar esta problemática.

Apêndice

Tabela I – Características das revisões sistemáticas com meta-análise incluídas nesta revisão sistemática.

Autores	Ano	Tipo de artigo	Outcomes avaliados	Conclusão
Todd T. Brown e Roula B. Qaqish ⁹	2006	Meta-análise	Prevalência de baixa DMO e osteoporose em indivíduos: VIH+ vs. VIH-; tratados vs. nunca tratados com TARV; tratados vs. não tratados com IP.	Osteoporose é três vezes superior em indivíduos VIH+. TARV e IP associaram-se a maior probabilidade de DMO reduzida e osteoporose.
Mark J. Bolland <i>et al.</i> ¹⁰	2011	Meta-análise	Diferenças nas alterações da DMO ao longo do tempo consoante o estado inicial de estar ou não a fazer HAART.	Nos indivíduos VIH+ a realizar HAART desde o início, a DMO manteve-se estável. Verificou-se uma perda acelerada inicial da DMO seguida de estabilidade/aumento nos indivíduos que não faziam HAART inicialmente.
S. S. L. Goh <i>et al.</i> ¹¹	2018	Meta-análise	Prevalência da osteopenia/osteoporose em indivíduos VIH+ e os fatores de risco associados.	A prevalência de osteopenia/osteoporose foi significativamente maior nos indivíduos VIH+ e nos indivíduos com TARV. Maior proporção de baixa DMO nos indivíduos tratados com TDF, sem significado estatístico. Ausência de diferenças significativas na percentagem de alterações da DMO ao longo do estudo entre os indivíduos VIH+, tratados com IP, tratados com TDF e controlos. Idade avançada, história de fratura prévia, baixo IMC, baixo peso corporal, ser hispânico ou de raça caucasiana, baixo nível de testosterona, tabagismo, baixa contagem de células CD4, lipodistrofia, baixa massa gorda e baixa massa corporal magra associaram-se a DMO menor.
Jakob Starup-Linde <i>et al.</i> ¹²	2020	Meta-análise	Risco de fratura, DMO e as suas alterações ao longo do tempo e os efeitos dos fármacos anti-osteoporóticos em indivíduos VIH+.	Os indivíduos VIH+ apresentaram risco aumentado de fraturas de fragilidade e uma DMO diminuída na anca e na coluna lombar.
Benjamin Baranek <i>et al.</i> ¹³	2020	Meta-análise	Impacto da toma oral de TDF/FTC na DMO. Risco de osteoporose, baixa massa óssea e fraturas em indivíduos que tomam TDF/FTC como PrEP e como TARV.	TDF como PrEP e TARV foi associado a um maior declínio da DMO relativamente aos indivíduos que não tomam TDF. Não se verificou maior risco de fraturas nos indivíduos a fazer TDF como PrEP.
Chao-Jui Chang <i>et al.</i> ¹⁴	2021	Meta-análise	Influência do VIH na DMO e diferença da prevalência de fraturas entre indivíduos VIH+ e VIH-.	Os indivíduos VIH+ apresentaram menor DMO na coluna lombar e na anca, bem como, maior prevalência e incidência de fraturas comparativamente aos indivíduos VIH-.

Tabela II - Características gerais dos estudos incluídos nesta revisão sistemática juntamente com a qualidade dos mesmos avaliada pela *Newcastle Ottawa Scale* (NOS).

Autores	Ano	Tipo de estudo	Local	População Estudada	Outcomes	Qualidade	Resultados
Corrilynn O Hileman <i>et al.</i> ¹⁵	2014	Coorte prospectiva	Clevelend, Ohio	40 indivíduos VIH+ e 37 VIH-; 69% homens; 68% afro-americanos; idade mediana de 38 (25-49) anos e IMC de 26.5 (23.3-29.6) kg/m ² . A mediana da duração de infecção por VIH era de 4 (1.1-12.4) anos.	Alterações da DMO na anca e na coluna em 48 semanas.	9	Os indivíduos VIH+ que nunca realizaram TARV, apresentaram perda de DMO, não estatisticamente significativa, na anca e no trocânter ao logo das 48 semanas do estudo. Nos indivíduos VIH+, concentrações elevadas de IL-6 associaram-se à progressão para osteopenia ou osteoporose.
Michael Kasonde <i>et al.</i> ¹⁶	2014	Coorte prospectiva	Botswana	Homens e mulheres heterossexuais VIH- com idade entre os 18-29 anos.	Efeito da toma oral de TDF-FTC como PrEP na DMO.	9	A toma de TDF-FTC como PrEP foi associada a diminuição pequena, mas estatisticamente significativa da DMO.
David Rey <i>et al.</i> ¹⁷	2015	Coorte prospectiva	Estrasburgo, França	39 homens com uma idade mediana de 38.6 anos, uns VIH+ sem TARV e outros VIH+ a iniciar TARV.	Alterações da DMO ao longo de 2 anos em homens VIH+ sem TARV e homens VIH+ a iniciar TARV.	9	19.5% dos indivíduos VIH+ apresentaram osteoporose em pelos menos um local anatómico e 61% apresentaram osteopenia. Após o início de TARV, a DMO diminuiu e os marcadores de turnover ósseo aumentaram enquanto no grupo de indivíduos não tratados a DMO se manteve estável.
A Carr <i>et al.</i> ¹⁸	2015	Coorte prospectiva	Sydney, Australia	424 indivíduos VIH+ não tratados com TARV, com idade média de 34 anos; 79% não eram caucasianos, 26.0% eram mulheres e 12.5% apresentavam um IMC<20 kg/m ² .	Prevalência de baixa DMO em indivíduos VIH+ não tratados com TARV e fatores de risco associados.	4	Verificou-se que a presença de baixa DMO era comum em indivíduos VIH+ com contagens de CD4+ normais, mas osteoporose era rara. A DMO mais baixa foi associada a fatores de risco tradicionais nomeadamente sexo feminino, ser latino/hispânico, IMC mais baixo e maior taxa de filtração glomerular estimada. Um maior tempo desde o diagnóstico da infecção por VIH

							associou-se a menor DMO na anca. Não se verificou uma relação entre a DMO e a carga vírica.
Willard Tinago <i>et al.</i> ¹⁹	2017	Coorte prospetiva	Dublin, Irlanda	176 indivíduos VIH+ (idade mediana de 39 anos) e 208 indivíduos VIH- (idade mediana de 43 anos).	Comparar as alterações observadas ao longo de 3 anos na DMO de duas populações, uma VIH+ e outra VIH-.	7	Não foram evidenciadas diferenças significativas na taxa de decréscimo da DMO em ambos os grupos. No entanto, os indivíduos VIH+ apresentaram uma DMO inferior. Verificou-se que o início recente da TARV contribui para um maior declínio da DMO e que, há uma estabilização ao longo do tempo, naqueles a realizar TARV de forma contínua há mais de 3 meses.
David V. Glidden <i>et al.</i> ²⁰	2017	Coorte prospetiva	São Francisco, Califórnia	428 homens que fazem sexo com homens e mulheres transgéneras VIH- a realizar PrEP.	Avaliar os efeitos da toma e interrupção da PrEP com TDF na DMO em indivíduos VIH-.	7	Verificou-se que a DMO média retomou os valores basais 12 a 18 meses após a descontinuação da PrEP com TDF.
María Elena Ceballos <i>et al.</i> ²¹	2019	Coorte prospetiva	Chile	70 homens VIH+ nunca tratados com TARV, com uma idade entre os 19 e os 50 anos.	Avaliar a DMO, a reabsorção óssea e o status de vitamina D em indivíduos recém-diagnosticados com VIH.	5	13% dos indivíduos apresentaram uma DMO diminuída. Um em quatro doentes apresentaram DMO diminuída ou reabsorção óssea aumentada. Os indivíduos VIH+ apresentaram maior prevalência de défice de vitamina D.
Mark J. Bolland <i>et al.</i> ²²	2019	Coorte prospetiva	Auckland, Nova Zelândia	44 indivíduos VIH+ com uma idade média de 49 anos; duração média da infeção por VIH de oito anos; duração média de TARV de 50 meses.	Avaliar a estabilidade da DMO em homens de meia-idade e mais velhos a fazer TARV durante mais de 10 anos.	5	A DMO manteve-se estável ao longo de 12 anos em homens VIH+ sob TARV.
Gonçalo Miguel do Bem <i>et al.</i> ³⁴	2019	Coorte retrospectiva	Porto, Portugal	196 indivíduos VIH+; 73% eram do sexo masculino; mediana da idade era de 55 anos.	Análise descritiva acerca das alterações na DMO encontradas na	4	Verificou-se uma elevada prevalência de baixa densidade mineral óssea (T-Score < -1) de 62,2% e de 24% de osteoporose, na população portuguesa infetada com o VIH.

					população portuguesa VIH+.		
Win Min Han <i>et al.</i> ²³	2020	Coorte prospetiva	Bangkok, Tailândia	106 indivíduos VIH+ (75 iniciaram TARV com TDF e 31 sem TDF); um grupo com 66 indivíduos VIH-. Os indivíduos VIH+ apresentavam idade menor relativamente aos indivíduos VIH- (37.2 vs. 41.1 anos, P< 0.001). Os indivíduos VIH+ que iniciaram TARV com TDF apresentavam idades semelhantes ao grupo sem TDF (37.0 vs. 38.2 anos, P = 0.8).	Avaliar alterações da DMO após o início da TARV com ou sem TDF, em adultos tailandeses VIH+ nunca antes tratados.	7	Nos indivíduos VIH+ que iniciaram TARV com TDF verificou-se uma perda de DMO que persistiu ao longo dos cinco anos, apesar da taxa de perda ter sido mais lenta após os primeiros 24 meses e verificou-se ainda maior propensão para perda de DMO em comparação com os indivíduos VIH+ a realizar TARV sem TDF e com os indivíduos VIH-.
Yong-Qin Zeng <i>et al.</i> ²⁴	2020	Coorte retrospectiva	Pequim, China	156 homens chineses VIH+ nunca tratados com TARV previamente, com uma idade mediana de 28 anos (25, 32).	Avaliar a prevalência e os fatores de risco associados às alterações da DMO em homens chineses VIH+ que nunca realizaram TARV previamente.	4	Dos 156 indivíduos envolvidos no estudo, 48.7% e 4.5% apresentavam osteopenia e osteoporose, respetivamente. Relativamente aos fatores de risco, verificou-se uma associação positiva entre um baixo índice de massa corporal (<18.5kg/m ²) e a diminuição da DMO.
Wenmin Guan <i>et al.</i> ²⁵	2021	Coorte retrospectiva	Pequim, China	421 homens (91.7%) e 38 mulheres (8.3%), com uma idade de 36.1± 11.3 anos (entre 20.2 a 77.8 anos) e um IMC de 22.5 ± 3.5g/cm ² .	Avaliar alterações do TBS e da DMO ao longo de cinco anos em indivíduos chineses VIH+ a fazer TARV.	5	Concluiu-se que após os primeiros três anos de TARV, ocorreu uma estabilização da DMO e do TBS. No entanto, quer a DMO da coluna lombar e da anca, quer o TBS mantiveram-se persistentemente baixos quando comparados ao valor inicial. Apenas a DMO da coluna lombar não sofreu alterações significativas durante os cinco anos de exposição à TARV.
NA Jespersen <i>et al.</i> ²⁶	2021	Coorte retrospectiva	Dinamarca	10430 indivíduos VIH- e 1043 indivíduos VIH+, 29.5%	Avaliar a prevalência de osteoporose em	7	A incidência cumulativa de osteoporose não diferiu entre o grupo de indivíduos VIH+ e

				diagnosticados na época pré-HAART (1985-1995), 31.4% no período pós- HAART precoce (1996-2005) e 39% no período pós-HAART tardio (2006-2017); idade mediana do diagnóstico de VIH de 36,6 anos (29,3-45,5), em que 19.8% apresentavam idade >50 anos e 71.6% eram homens.	indivíduos VIH+ no momento do diagnóstico, desde a época pré HAART até à época mais tardia de HAART.		VIH-. A prevalência de osteoporose aumentou com o aumento da idade, sendo que nas faixas etárias dos 41-50 e >51 anos, os indivíduos VIH+ tiveram maior incidência cumulativa de osteoporose quando comparados aos indivíduos VIH-. Verificou-se uma maior incidência cumulativa em 10 anos na população de indivíduos pós-HAART tardia (21.4%) comparativamente aos grupos pós-HAART precoce (12.3%) e pré-HAART (7.2%).
Patricia Atencio <i>et al.</i> ²⁷	2021	Estudo transversal	Madrid, Espanha	245 homens VIH+ nunca tratados com TARV; idade mediana de 36.4%; 68% caucasianos, 29.3% latino-americanos e 2.7% de raça africana.	Avaliar o envolvimento ósseo e quais os fatores de risco que podem contribuir para a diminuição de DMO em homens VIH+ nunca tratados com TARV.	8	22.8% apresentaram baixa DMO (Zscore<-2.0). Foi possível constatar uma associação significativa entre o Z-score da coluna lombar com o valor de CD8 e com o rácio CD4/CD8 e entre o consumo de álcool com o Z-score do colo do fémur.
Karen Ingrid Tasca <i>et al.</i> ²⁸	2021	Estudo transversal	São Paulo, Brasil	94 indivíduos VIH+ foram divididos em quatro grupos consoante a toma de TARV: o <i>grupo 1</i> continha 21 indivíduos sem TARV; <i>grupo 2</i> continha 17 indivíduos a realizar TARV há menos de dois anos; <i>grupo 3</i> continha 40 indivíduos a realizar TARV entre 2-10 anos; o <i>grupo 4</i> continha 16 indivíduos a realizar TARV há mais de 10 anos.	Avaliar qual o contributo da TARV no desenvolvimento de osteopenia/osteoporose em indivíduos VIH+.	6	Prevalência elevada de osteopenia/osteoporose (53.2%). Os <i>grupos 1</i> e <i>4</i> apresentaram maiores alterações ósseas (G1: 63.7% e G4: 62.5%), enquanto os <i>grupos 2</i> e <i>3</i> apresentaram prevalências intermédias destas alterações (G2: 36.4% e G3: 53.0%). Não se observaram diferenças no risco de fraturas em 10 anos entre os grupos.
Patricia Atencio <i>et al.</i> ²⁹	2021	Coorte prospetiva	Madrid, Espanha	92 homens VIH+ nunca tratados com TARV; idade média de 34.8 anos (± 9.6); 21 indivíduos	Avaliar as alterações da DMO e dos marcadores ósseos (OC, CTX, P1NP e TRAP), em indivíduos	4	Alta prevalência de baixa DMO em indivíduos VIH+ sem TARV prévia. TARV com TDF está associada a uma maior deterioração óssea tanto nas 12 como nas 48 semanas. A TAF

				receberam TARV contendo TDF, 22 com TAF e 49 com ABC.	VIH+ sem tratamento prévio, nas primeiras 12 e 48 semanas após início da TARV.		demonstrou uma deterioração óssea semelhante às 12 semanas que eventualmente desapareceu às 48 semanas.
Karynne Grutter Lopes <i>et al.</i> ³⁰	2021	Estudo transversal	São Paulo, Brasil	12 indivíduos VIH+ com TARV (8 mulheres; idade = 43.9±8.7 anos) 12 indivíduos VIH- com a mesma idade (8 mulheres; idade= 43.2±8.5 anos) 12 indivíduos VIH- mais velhos (8 mulheres; idade= 74.4±8.3 anos)	Comparar a DMO entre indivíduos VIH+ tratados com TARV com dois grupos de indivíduos VIH-, um com idade semelhante e outro com idade superior.	8	DMO total era semelhante nos grupos de indivíduos VIH+ e no grupo VIH- constituído por indivíduos mais velhos, e ambos apresentavam valores inferiores de DMO comparativamente aos indivíduos não infetados com idade igual ao grupo VIH+.
Pilar Vizcarra <i>et al.</i> ³¹	2021	Estudo transversal	Madrid, Espanha	928 indivíduos VIH+ tratados (idade média de 46 anos, 25% mulheres); 2442 indivíduos, representativos da população espanhola, de ambos os sexos com idades compreendidas entre 20-80 anos; 11636 indivíduos, representativos da população dos EUA, de ambos os sexos com idades compreendidas entre 8-80.	Determinar a prevalência de baixa DMO e osteoporose numa população espanhola de indivíduos VIH+ e comparar com dados de populações representativas da população geral espanhola e dos EUA.	8	O grupo de indivíduos VIH+ apresentou uma DMO inferior em todas faixas etárias, relativamente à população em geral.
Hataikarn Nimitphong <i>et al.</i> ³²	2021	Estudo Transversal	Tailândia	45 homens VIH+ a realizar TARV; duração média de infeção de 13.4 ±7.3 anos; duração média do tratamento de 11.6±6.6 anos; idade média de 64.6 ± 4.5 anos. 42 homens VIH- com idade média de 66.7 ± 5.6 anos.	Comparar a DMO entre homens VIH+ e VIH- com idade e IMC equiparáveis.	7	A média da DMO, e a prevalência de osteopenia ou osteoporose foi semelhante em ambos os grupos. O risco de uma fratura osteoporótica major não foi significativamente superior no grupo de homens com VIH (3.87% ± 2.02% vs. 3.19% ± 1.40%, P =.070).
Pulin Kumar Gupta <i>et al.</i> ³³	2021	Estudo Transversal	New Delhi, India	120 indivíduos VIH+ nunca tratados com TARV (98 homens e 22 mulheres; idade média de	Estimar a DMO em indivíduos VIH+ nunca tratados com TARV e	9	A prevalência de osteoporose e osteopenia foi superior ao grupo de controlo (13% e 41%, respetivamente).

				<p>31.70 anos; duração média da doença de 2.4 anos – entre 1 e 6 anos) e 80 indivíduos VIH-saudáveis (60 homens e 20 mulheres; idade média de 29.96 anos) com idade e sexo equiparáveis.</p>	<p>definir quais os preditores para uma DMO anormal e o risco de fraturas patológicas nestes indivíduos.</p>		<p>A DMO média nos indivíduos VIH+ foi 25% menor quando comparado ao grupo controlo. Verificou-se uma associação significativa de baixa DMO com a infeção por VIH <i>per se</i>, baixa contagem de células CD4, baixos níveis de vitamina D, longa duração da doença, história de infeções oportunistas e história de tuberculose prévia.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

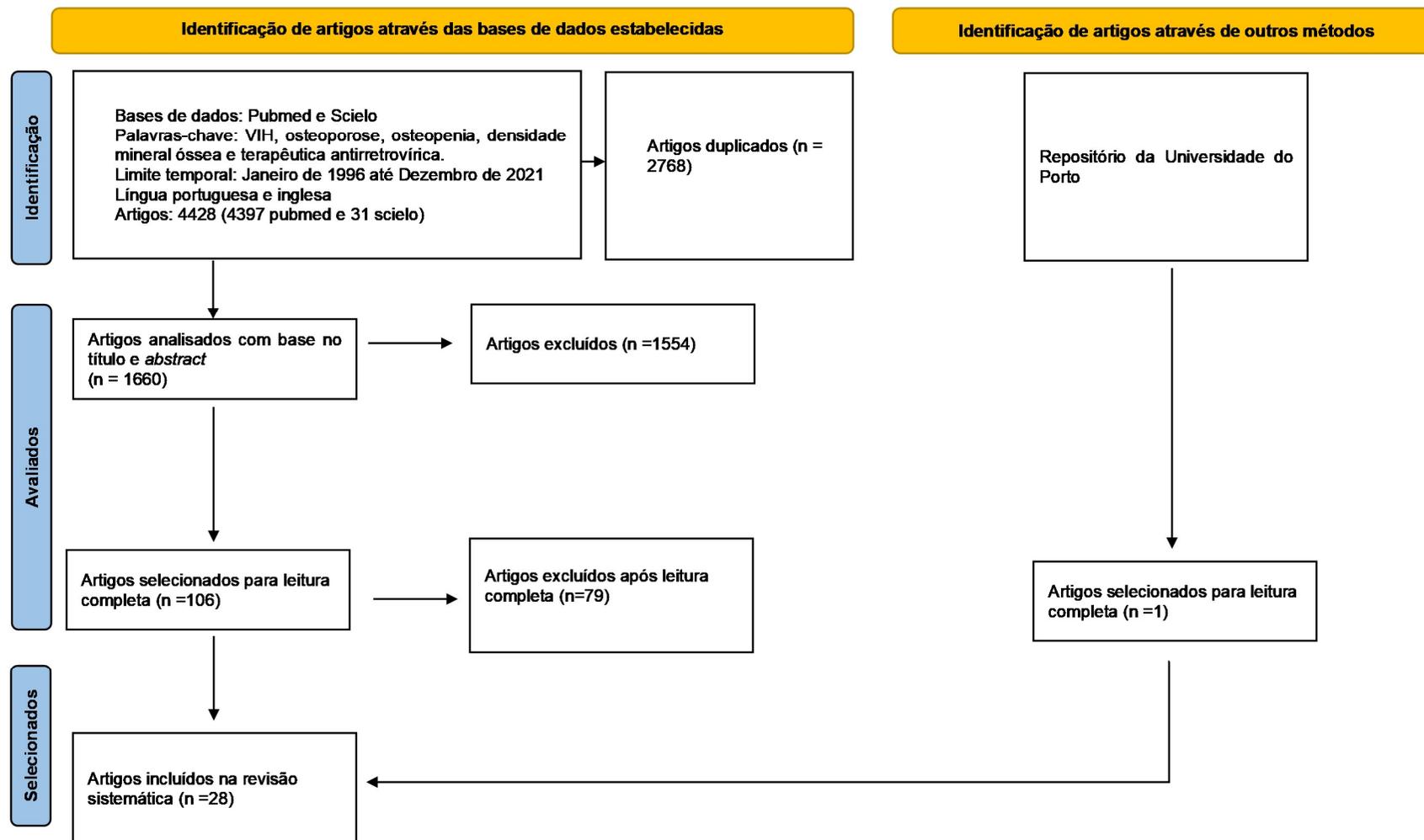


Figura 1. Fluxograma. Resultados da pesquisa de literatura e da seleção dos artigos.

Bibliografia:

1. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2 SUPPL.).
2. Ofotokun I, Weitzmann MN. HIV and bone metabolism. *Discov Med.* 2011;11(60):385-393.
3. Tavares V, Canhão H, António J, et al. Recomendações para o diagnóstico de osteoporose. *Soc Port Reumatol Soc Port Doenças Ósseas Metabólicas.* 2007;32:49-59.
https://spreumatologia.pt/wp-content/uploads/2019/12/18_recomenda_es_para_o_diagn_stico_e_terap_utica_da_osteoporose_file.pdf
4. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1).
5. Gonçalves MJ, Rodrigues AM, Canhão H, Fonseca JE. Osteoporose: Da biologia óssea à decisão terapêutica individual. *Acta Med Port.* 2013;26(4):445-455.
6. Ahmad AN, Ahmad SN, Ahmad N. HIV Infection and Bone Abnormalities. *Open Orthop J.* 2017;11(1):777-784.
7. Moran CA, Neale Weitzmann M, Ofotokun I. Bone Loss in HIV Infection. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2017;9(1):52-67.
8. Premaor MO, Compston JE. People living with HIV and fracture risk. *Osteoporos Int.* 2020;31(9):1633-1644.
9. Borwn T, Qaqish R. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis. *AIDS.* 2006;20(July):2165-2174.
10. Bolland MJ, Wang TKM, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2721-2723.
11. Goh SSL, Lai PSM, Tan ATB, Ponnampalavanar S. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors: supplementary presentation. *Osteoporos Int.* 2018;29(7):1683.
12. Starup-Linde J, Rosendahl SB, Storgaard M, Langdahl B. Management of Osteoporosis in Patients Living with HIV - A Systematic Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;83(1):1-8.
13. Baranek B, Wang S, Cheung AM, Mishra S, Tan DHS. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther.* 2020;25(1):21-32.
14. Chang CJ, Chan YL, Pramukti I, Ko NY, Tai TW. People with HIV infection had lower bone mineral density and increased fracture risk: a meta-analysis. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1).
15. Hileman CO, Labbato DE, Storer NJ, Tangpricha V, McComsey GA. Is bone loss linked to chronic inflammation in antiretroviral-naive HIV-infected adults? A 48-week matched cohort study. *Aids.* 2014;28(12):1759-1767.
16. Kasonde M, Niska RW, Rose C, et al. Bone mineral density changes among HIV-uninfected young adults in a randomised trial of pre-exposure prophylaxis with tenofovir-emtricitabine or placebo in Botswana. *PLoS One.* 2014;9(3):1-9.
17. Rey D, Treger M, Sibilía J, et al. Bone mineral density changes after 2 years of ARV

- treatment, compared to naive HIV-1-infected patients not on HAART. *Infect Dis (Auckl)*. 2015;47(2):88-95.
18. Carr A, Grund B, Neuhaus J, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: A substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med*. 2015;16(S1):137-146.
 19. Tinago W, Cotter AG, Sabin CA, et al. Predictors of longitudinal change in bone mineral density in a cohort of HIV-positive and negative patients. *Aids*. 2017;31(5):643-652.
 20. Glidden D V, Mulligan K, McMahan V, et al. Recovery of Bone Mineral Density Following Discontinuation of Tenofovir-Based HIV Pre-Exposure Prophylaxis HHS Public Access. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;76(2):177-182.
 21. Ceballos ME, Carvajal C, Jaramillo J, Dominguez A, González G. Vitamin D and Bone Mineral Density in HIV Newly Diagnosed Therapy-Naive Patients Without Any Secondary Causes of Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2019;104(1):42-49.
 22. Bolland MJ, Horne AM, Briggs SE, et al. Long-Term Stable Bone Mineral Density in HIV-Infected Men Without Risk Factors for Osteoporosis Treated with Antiretroviral Therapy. *Calcif Tissue Int*. 2019;105(4):423-429.
 23. Han WM, Wattanachanya L, Apornpong T, et al. Bone mineral density changes among people living with HIV who have started with TDF-containing regimen: A five-year prospective study. *PLoS One*. 2020;15(3):1-14.
 24. Zeng YQ, Xiao J, Li CL, et al. Prevalence and risk factors for bone mineral density changes in antiretroviral therapy-naïve human immunodeficiency virus-infected adults: A Chinese cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(24):2940-2946.
 25. Guan WM, Pan W, Yu W, et al. Changes in trabecular bone score and bone mineral density in Chinese HIV-Infected individuals after one year of antiretroviral therapy. *J Orthop Transl*. 2021;29:72-77.
 26. Jespersen NA, Axelsen F, Dollerup J, Nørgaard M, Larsen CS. The burden of non-communicable diseases and mortality in people living with HIV (PLHIV) in the pre-, early- and late-HAART era. *HIV Med*. 2021;22(6):478-490.
 27. Atencio P, Cabello A, Conesa-Buendía FM, et al. Increased risk factors associated with lower BMD in antiretroviral-therapy-naïve HIV-infected adult male. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1-8.
 28. Tasca KI, Fagundes Vidal VVM, Manfio VM, Barbosa AN, de Souza LDR. Contributory role of art in the development of non-aids comorbidities in asymptomatic plwha. *J Appl Biomed*. 2021;19(1):73-82.
 29. Atencio P, Conesa-Buendía FM, Cabello-Ubeda A, et al. Bone Deleterious Effects of Different NRTIs in Treatment-naïve HIV Patients After 12 and 48 Weeks of Treatment. *Curr HIV Res*. 2021;19(5):434-447.
 30. Lopes KG, Farinatti P, Lopes G de O, et al. Muscle mass, strength, bone mineral density and vascular function in middle-aged people living with HIV vs. age-matched and older controls. *Brazilian J Infect Dis*. 2021;25(6):1-8.
 31. Vizcarra P, Gallego J, Sobrino C, Sifuentes WA, Vivancos MJ, Casado JL. Prevalence of low bone mass in individuals with HIV infection. *Med Clínica (English Ed)*. 2021;157(5):234-237.
 32. Nimitphong H, Sungkanuparph S, Saetung S, et al. A Comparison of Bone Mineral Density

- and Its Predictors in HIV-Infected and HIV-Uninfected Older Men. *Endocr Pract.* 2021;27(12):1225-1231.
33. Gupta P, Singh S, Mahto S, et al. Prevalence and predictors of low bone mineral density in treatment-naive HIV-infected patients and its correlation with CD4 cell counts. *Tzu Chi Med J.* 2021;33(1):49-54.
 34. Almeida do Bem, G.M. (2019). Alterações da densidade mineral óssea no doente infetado pelo VIH – Caracterização epidemiológica da população portuguesa [Tese de Mestrado, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto]. Repositório da Universidade do Porto. <https://hdl.handle.net/10216/121452>.
 35. Biver E, Calmy A, Aubry-Rozier B, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of bone fragility in people living with HIV: a position statement from the Swiss Association against Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019;30(5):1125-1135.
 36. Ghayomzadeh M, Earnest CP, Hackett D, et al. Combination of resistance and aerobic exercise for six months improves bone mass and physical function in HIV infected individuals: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports.* 2021;31(3):720-732.
 37. EACS Guidelines version 11.0, October 2021. Published online 2019.
 38. da Rocha VM, Bogado Faria MB, dos Reis Júnior F de A, Ximenes Lima COG, Alvim Fiorelli RK, Cassiano KM. Use of Bisphosphonates, Calcium and Vitamin D for Bone Demineralization in Patients with Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Bone Metab.* 2020;27(3):175-186.
 39. Makras P, Petrikos P, Anastasilakis AD, et al. Denosumab versus zoledronate for the treatment of low bone mineral density in male HIV-infected patients. *Bone Reports.* 2021;15:101128.
 40. Schaefer R, Schmidt HMA, Ravasi G, et al. Adoption of guidelines on and use of oral pre-exposure prophylaxis: a global summary and forecasting study. *Lancet HIV.* 2021;8(8):e502-e510.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

