



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
E SAÚDE PÚBLICA**

CLARISSA ALENCAR DE SOUSA

**Avaliação da densidade mineral óssea e estimativa de risco de
fraturas em homens vivendo com HIV**

**Goiânia
2018**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES**E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

[] Dissertação [X] Tese

2. Nome completo do autor

CLARISSA ALENCAR DE SOUSA

3. Título do trabalho

Avaliação da densidade mineral óssea e estimativa de risco de fraturas em homens vivendo com HIV

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);
 - b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.
- O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Marília Dalva Turchi, Usuário Externo**, em 10/11/2020, às 10:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Clarissa Alencar de Sousa, Usuário Externo**, em 10/11/2020, às 12:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

10/11/2020

CLARISSA ALENCAR DE SOUSA

**Avaliação da densidade mineral óssea e estimativa de risco de
fraturas em homens vivendo com HIV**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública.

Orientador: Profa. Dra. Marília Dalva Turchi

**Goiânia
2018**

Alencar de Sousa, Clarissa

Avaliação da densidade mineral óssea e estimativa de risco de fraturas em homens vivendo com HIV [manuscrito] / Clarissa Alencar de Sousa. - 2018.

XCVII, 97 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Marília Dalva Turchi.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, , Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2018.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Osteopenia. 2. Osteoporose. 3. Densidade Mineral Óssea Reduzida. 4. Antirretroviral. 5. Prevalência. I. Dalva Turchi, Marília , orient. II. Título.

CDU 614



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
 INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
 Rua 235, s/n – Setor Universitário - Goiânia/GO – CEP: 74.605-050
 Fones: (62) 3209.6362 - 3209.6102 – Fax: (62) 3209.6363 – e-mail: progmtsp.ufg@gmail.com

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE CLARISSA ALENCAR DE SOUSA- Aos dezessete dias do mês de dezembro do ano de 2018 (17/12/2018), às 09:00 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. MARÍLIA DALVA TURCHI, JOÃO BOSCO SIQUEIRA JUNIOR, SHEILA ARAÚJO TELES, NILZIO ANTONIO DA SILVA e MARIA DE FÁTIMA PESSOA MILITÃO DE ALBUQUERQUE para, sob a presidência da primeira, e em sessão pública realizada no CENTRO DE EVENTOS DO CAMPUS SAMAMBAIA, procederem à avaliação da defesa de tese intitulada: **“AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E ESTIMATIVA DE RISCO DE FRATURAS EM HOMENS VIVENDO COM HIV”** em nível de DOUTORADO, área de concentração em CIÊNCIAS BÁSICAS e APLICADAS em DOENÇAS INFECTO-PARASITÁRIAS e SAÚDE PÚBLICA: EPIDEMIOLOGIA, de autoria de CLARISSA ALENCAR DE SOUSA, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela Orientadora Profa. Dra. MARÍLIA DALVA TURCHI, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida a autora da tese que, em 30 minutos, procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1481/2017 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata **Aprovada** ou **Reprovada**:

Banca Examinadora

Aprovado / Reprovado

Profa. Dra. Marília Dalva Turchi

_____ Aprovada _____

Prof. Dr. João Bosco Siqueira Junior

_____ Aprovada _____

Profa. Dra. Sheila Araújo Teles

_____ Aprovada _____

Prof. Dr. Nilzio Antônio da Silva

_____ Aprovada _____

Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

_____ Aprovada _____

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata _____ Habilitada _____, (Habilitada ou não Habilitada), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de DOUTORA EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, na área de concentração em EPIDEMIOLOGIA, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 11h e 50 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, POLLYANA REZENDE AQUINO, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.

A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Tese:

Profa. Dra. Marília Dalva Turchi (IPTSP/UFG): Marília Turchi

Prof. Dr. João Bosco Siqueira Junior (IPTSP/UFG): João Bosco Siqueira Junior

Prof. Dr. Sheila Araújo Teles (FEN/UFG): Sheila Araújo Teles

Prof. Dr. Nilzio Antonio da Silva (FM/UFG): Nilzio Antonio da Silva

Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque (CPqAM/FIOCRUZ-PE): Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Secretário da Pós-Graduação: Pollyana Rezende Aquino

A Francisco, luz da minha alma.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, que me apoiou e contribuiu para a conclusão dessa jornada e me suportou pelos anos de desenvolvimento deste trabalho.

À prof^a dr^a. Marília Turchi, por mais uma vez ter me aberto as portas, pela orientação e dedicação, pelo exemplo de compromisso com o trabalho e, mais uma vez, pela paciência com as minhas inúmeras limitações.

A Universidade Federal de Goiás (UFG), especialmente ao Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), nas pessoas dos meus professores da pós-graduação, que contribuíram com a minha formação e amadurecimento

Às minhas colegas de trabalho do programa de IST/aids da Vigilância Epidemiológica e do Serviço de Assistência Especializada do município de Aparecida de Goiânia, pela parceria e apoio de todos os dias no trabalho de assistência às pessoas vivendo com HIV/aids.

Aos diletos participantes da banca examinadora de defesa da tese professores doutores João Bosco Siqueira Junior, , Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, Sheila Araujo Teles e Nilzio Antonio da Silva, bem como aos professores doutores Marco Tulio Antonio Garcíazapata e Frederico Barra de Moraes presentes na banca de qualificação, pela tempo dedicado e disposição em contribuir com este trabalho.

Apoio Financeiro: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG)

SUMÁRIO

	Página
QUADROS E FIGURAS.....	VIII
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	IX
RESUMO.....	X
ABSTRACT.....	XI
1.INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA.....	12
1.1 Epidemiologia do HIV no mundo e no Brasil.....	12
1.2 Impacto da Terapia antirretroviral no perfil de morbidade e mortalidade das pessoas vivendo com HIV.....	13
1.3 Patogênese da redução da densidade mineral óssea em pessoas infectadas pelo HIV.....	14
1.4. Diagnóstico, rastreamento e tratamento de redução da DMO em pessoas vivendo com HIV.....	16
1.5. Incidência de fraturas por fragilidade em pessoas vivendo com HIV.....	18
1.6 Prevalência e fatores associados à redução da DMO em HIV.....	19
1.6.1 Prevalência e fatores associados a redução da DMO em pessoas vivendo com HIV no Brasil.....	20
2.JUSTIFICATIVA.....	26
3.OBJETIVOS.....	27
4. MÉTODOS.....	28
5. RESULTADOS.....	29
5.1 Artigo 1.....	30
5.2 Artigo 2.....	48
6. DISCUSSÃO.....	63
7. CONCLUSÕES.....	68
REFERÊNCIAS.....	69
ANEXOS.....	75
Anexo 1. Parecer consubstanciado do CEP.....	75
Apêndice1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE.....	81
Apêndice 2. Questionário padronizado.....	84
Anexo 3 Normas para submissão de manuscrito, revista: <i>Osteoporosis International</i>	91

Anexo 4 Normas para submissão de manuscrito, revista <i>Journal of Clinical Densitometry</i>	93
--	----

QUADROS E FIGURAS

	Página
Figura 1 Status do alcance das metas 90-90-90 no Brasil.....	13
Figura 2. Reprodução de modelo proposto para perda de massa óssea induzida pelos antirretrovirais OFOTOKUN e colab., 2015.....	16
Figura 3 Diagrama de fluxo dos estudos selecionados.....	22
Quadro 1 Características dos estudos selecionados – 4 artigos – Frequência de alterações da DMO em PVHA no Brasil (região sudeste).....	25

SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
CD4	Proteína encontrada na superfície de algumas células, como células T4 ou helper, macrófagos e células dendríticas, possui alta afinidade pelo HIV
CV	Carga Viral
DMO	Densidade Mineral Óssea
DXA	Absorciometria por raios-X com dupla energia
EFV	Efavirenz
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Inibidores de Protease
OMS	Organização Mundial de Saúde
OST	Osteoporosis Self Assessment Tool
PrEP	Profilaxia pré-exposição
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/aids
ROC	Receiver Operating Characteristic
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
UDI	Usuário de drogas injetáveis
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

RESUMO

Avaliação da densidade mineral óssea e estimativa de risco de fraturas em homens vivendo com HIV.

Introdução: Portadores de HIV apresentam risco aumentado de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis em idade precoce, dentre elas redução da densidade mineral óssea. Poucos estudos avaliam a magnitude da osteoporose em homens com HIV, bem como as estratégias de triagem nesse segmento. **Objetivos:** Estimar a prevalência e investigar fatores de risco para redução da densidade mineral óssea (DMO); avaliar acurácia de predição de osteoporose, tendo como padrão-ouro a densitometria óssea; estimar o risco de fraturas mediante a utilização de algoritmo em homens HIV positivos. **Método:** Estudo transversal, em população de homens com HIV, acima de 40 anos, em uso de TARV, atendidos em Goiânia-Goiás. Os participantes responderam questionário padronizado, fizeram avaliação clínica e exames laboratoriais. Todos fizeram investigação da densidade mineral óssea através de absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA). A osteoporose foi definida como densidade mineral óssea menor/igual que 2,5 desvios padrão (DP), considerando como referência uma população jovem, saudável e categorizada por sexo. A osteopenia foi definida por uma redução entre 1 e 2,4 DP da densidade mineral óssea de acordo com critérios da WHO. O instrumento Osteoporosis Self-Assessment Tool foi avaliado na predição de osteoporose e Baixa DMO. Foi construída curva ROC para avaliar o desempenho do OST. **Resultados:** A idade dos participantes variou de 40 a 72 anos, com média de 49,6 (DP=7,5). A prevalência de redução da densidade mineral óssea foi de 56,8% (IC95%: 49,25–64,13%) e de osteoporose de 16% (IC95% 11,0 – 22,1). O risco de fraturas em 10-anos variou de 1,1% a 20%, com mediana de 1,9%. Os fatores associados à redução da densidade óssea foram o uso de tenofovir disoproxil fumarato e baixo IMC. O instrumento OST apresentou valores de área sob a curva de 0,71 e 0,67 na predição de osteoporose e baixa densidade mineral óssea. O ponto de corte 7 obteve o melhor desempenho na predição de osteoporose. O instrumento revelou poder de predição baixo a moderado em relação à baixa densidade mineral óssea e osteoporose comparado ao DXA. **Conclusão:** Verificou-se alta prevalência de redução de DMO e obesidade em população de homens com HIV, relativamente jovens.

Palavras-chaves: Osteopenia, Osteoporose, Densidade Mineral Óssea Reduzida, Antirretroviral, Prevalência, HIV.

ABSTRACT

Evaluation of bone mineral density and fracture risk estimation in men living with HIV.

Introduction: HIV carriers are at increased risk of developing chronic noncommunicable diseases at an early age. The reduction of bone mineral density, before the age of 50 years, is described in this population. Few studies evaluate the magnitude of osteoporosis in men with HIV, as well as screening strategies in this segment.

Objectives: To estimate the prevalence and to investigate risk factors for changes in bone mineral density (BMD); compare osteoporosis prediction model, with bone-densitometry as the gold standard; to evaluate the risk of fractures using an algorithm in HIV-positive men.

Method: Cross-sectional study, population of men with HIV, over 40 years old, using ART, attended in Goiânia-Goiás. Participants answered a standardized questionnaire, performed clinical evaluation and laboratory tests. All investigated bone mineral density through dual energy X-ray absorptiometry (DXA). Osteoporosis was defined as bone mineral density less than / equal to 2.5 standard deviations (SD), considering as a reference a young, healthy population categorized by sex. Osteopenia was defined as a reduction between 1 and 2.4 SD of bone mineral density according to WHO criteria. The Osteoporosis Self-Assessment Tool (which uses weight and age data) was evaluated in the prediction of osteoporosis and Low BMD. A ROC curve was constructed to assess OST performance.

Results: The participants' age ranged from 40 to 72 years, with a mean of 49.6 (SD = 7.5). The prevalence of low bone mineral density was 56.8% (95% CI: 49.25-64, 13%) and osteoporosis 16% (95% CI 11.0 - 22.1). The risk of fractures in 10-years ranged from 1.1% to 20%, with a median of 1.9%. The factors associated with bone density reduction were the use of tenofovir disproxil fumarate and low BMI. The osteoporosis prediction instrument (OST) presented values of area under the curve of 0.71 and 0.67 in the prediction of osteoporosis and low bone mineral density. The cutoff point 7 obtained the best performance in predicting osteoporosis. The instrument revealed low to moderate predictive power over low bone mineral density and osteoporosis compared to DXA.

Conclusion: There was a high prevalence of BMD reduction and overweight in a population of relatively young men with HIV.

Keywords: Osteoporosis; Osteopenia, Reduced Bone Mineral Density, Antiretroviral; Prevalence, HIV.

1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Epidemiologia do HIV no mundo e no Brasil

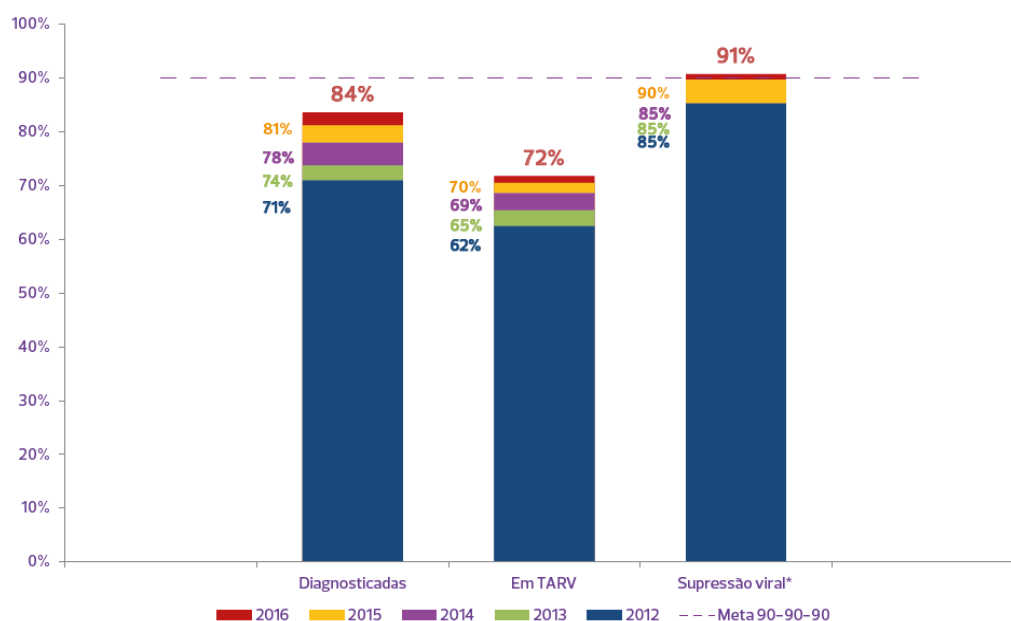
Em todo mundo são mais de 36 milhões de pessoas vivendo com HIV/aids. Dessas, 21,7 milhões estão recebendo tratamento antirretroviral (TARV)(UNAIDS, 2017). Graças à TARV, a aids deixou de ser um agravo agudo com alta mortalidade para tornar-se uma doença crônica com sobrevida prolongada.

Com um número crescente de pessoas vivendo com HIV por períodos cada vez maiores, a aids representa uma alta carga para os sistemas de saúde no mundo todo. Os países de baixa e média renda ainda são os que concentram a maior quantidade de casos da doença. No entanto, os recursos investidos na assistência às pessoas com HIV/aids nesses países está muito aquém do que é investido pelos países ricos(DIELEMAN et al., 2018).

Apesar dos esforços mundiais em saúde em deter a epidemia de aids, ainda se observa um número expressivo de novas infecções anualmente, principalmente na população mais jovem e em países pobres. Nesse sentido, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estabeleceu a meta 90-90-90, com o objetivo de erradicar a epidemia de aids no mundo até 2030. A meta é de que até o ano de 2020, 90% das pessoas com HIV saibam que são portadoras da infecção, 90% dos portadores do vírus estejam sob TARV e 90% dos indivíduos em tratamento alcancem a supressão viral (carga viral indetectável)(UNAIDS, 2015). Apesar da redução da incidência mundialmente e da melhora do acesso ao tratamento, o número crescente de novas infecções nos últimos anos na Europa Oriental e na Ásia contribuem para que a meta ainda não tenha sido alcançada(UNAIDS, 2017).

No Brasil, mais de 880 mil casos de aids foram notificados, desde o início da epidemia na década de 80, com uma média nacional de 40 mil novos casos anualmente (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2017). O perfil de morbidade e mortalidade da infecção pelo HIV passou, nessas três últimas décadas, por mudanças significativas. A TARV, preconizada a partir de 1996 e amplamente distribuída no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS), reduziu de forma drástica as infecções oportunistas. Nas últimas duas décadas, foi evidenciada uma melhora da qualidade e da expectativa de vida dos indivíduos vivendo com HIV. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2017).

Desde 2014, o SUS oferta a TARV para todas as pessoas com diagnóstico de infecção pelo HIV. Atualmente, são mais de 500 mil pessoas em tratamento. O Brasil é apontado como referência mundial no acesso à TARV. A figura 1 ilustra a situação no país em relação às metas 90-90-90. Aqui, já superamos a meta estabelecida para supressão viral dos indivíduos em TARV e estima-se que 84% dos indivíduos portadores já estão diagnosticados. O número de pessoas diagnosticadas e em tratamento ainda está aquém do almejado, possivelmente pelo fato de que a recomendação de tratamento para todos os indivíduos diagnosticados ainda seja relativamente recente. Além disso, o diagnóstico precoce possibilita que os indivíduos conheçam seus status sorológico ainda em fase inicial da infecção, quando estão assintomáticos; assim sendo, é possível que uma parcela dessas pessoas opte, por diversos motivos, por protelar o início do tratamento. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2017).



Nota: (*) Carga viral inferior a 1.000 cópias/mL.

Fonte: MS/SVS/DIAHV.

Figura 1. Status do alcance das metas 90-90-90 no Brasil. (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2017)

1.2. Impacto da Terapia antirretroviral no perfil de morbidade e mortalidade das pessoas vivendo com HIV

O advento da terapia antirretroviral foi um marco na epidemia da aids. Desde o início da utilização da terapia combinada observou-se significativa redução na mortalidade e morbidade da doença no Brasil e no mundo. (NIAID, 1991; ORTUZAR MENESIA et al., 2001; THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2008). A aids deixou de ser sentença de morte e passou a ser um agravo de longa duração. O acesso crescente à TARV mundialmente foi o principal fator para a redução em 48% de mortes devidas à aids entre 2005 e 2016. O número de novas infecções vem decaindo gradativamente, resultado dos esforços mundiais em saúde(UNAIDS, 2017).

Indivíduos infectados pelo HIV vivem mais e melhor, entretanto o envelhecimento natural, de forma aditiva com os efeitos crônicos da infecção pelo HIV e dos efeitos colaterais da TARV propiciaram o aparecimento de doenças crônicas, não transmissíveis nessa população. O envelhecimento precoce dos portadores do vírus parece ser multifatorial, estando associado à inflamação crônica causada pelo HIV, aos eventos adversos relacionados aos medicamentos antirretrovirais e ao estilo de vida, incluindo tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo e peso inadequado(BROWN e QAQISH, 2006; WALLEY et al., 2017) . Nesse contexto, eventos não transmissíveis, como alterações metabólicas e degenerativas, (risco para doenças cardiovasculares, alterações ósseas) representam um problema de saúde pública nessa população. Alterações como a osteoporose, têm sido descritas com maior frequência e gravidade nesses indivíduos, nos últimos anos, em comparação com a população não infectada pelo HIV (D. et al., 2013; HOY e YOUNG, 2016).

As doenças relacionadas à baixa massa óssea (osteopenia e osteoporose) e decorrentes fraturas por fragilidade, são agravos de alta morbidade e mortalidade, além de acarretarem altos gastos dos sistemas de saúde no Brasil e no mundo(PINHEIRO e EIS, 2010).

1.3. Patogênese da redução da densidade mineral óssea em pessoas infectadas pelo HIV

A patogênese da osteoporose inclui tanto a perda de massa óssea, quanto a alteração da microarquitetura trabecular, resultando em fragilidade óssea e risco de fraturas aos pequenos traumas. A perda de massa óssea faz parte do processo natural de envelhecimento e, num contexto de envelhecimento populacional, a doença e suas

consequências podem ser impactantes na qualidade de vida de parcela significativa da população(PAPAIOANNOU et al., 2010).

Considerando que as pessoas com HIV apresentam manifestações decorrentes do envelhecimento em idade mais precoce (devido aos efeitos inflamatórios crônicos do HIV, efeitos colaterais da TARV e estilo de vida), especialistas recomendam que a triagem para osteoporose seja feita nessa população (MALLON, 2014). Estudos relacionam o uso de alguns medicamentos antirretrovirais como Tenofovir Desoproxil Fumarato (TDF) e Inibidores de Protease (IPs) à redução da DMO em portadores de HIV. (GRANT e COTTER, 2016; KINAI et al., 2014; MORAN et al., 2016).

O papel do vírus isoladamente na perda de massa óssea dos indivíduos com HIV é objeto de investigação de vários trabalhos. Alguns estudos apontam que grave imunodepressão (menor nadir TCD4) no início do tratamento resultaria em maior perda óssea quando do início da TARV, embora os mecanismos não estejam bem elucidados (GRANT et al., 2013; TASCA et al., 2012). Um estudo propôs um modelo em que a reativação imune proporcionada pela introdução da terapia antirretroviral tem reflexo direto nas interleucinas da cascata inflamatória, ocasionando uma maior atividade osteoclástica resultando em perda de massa óssea. Figura 2.

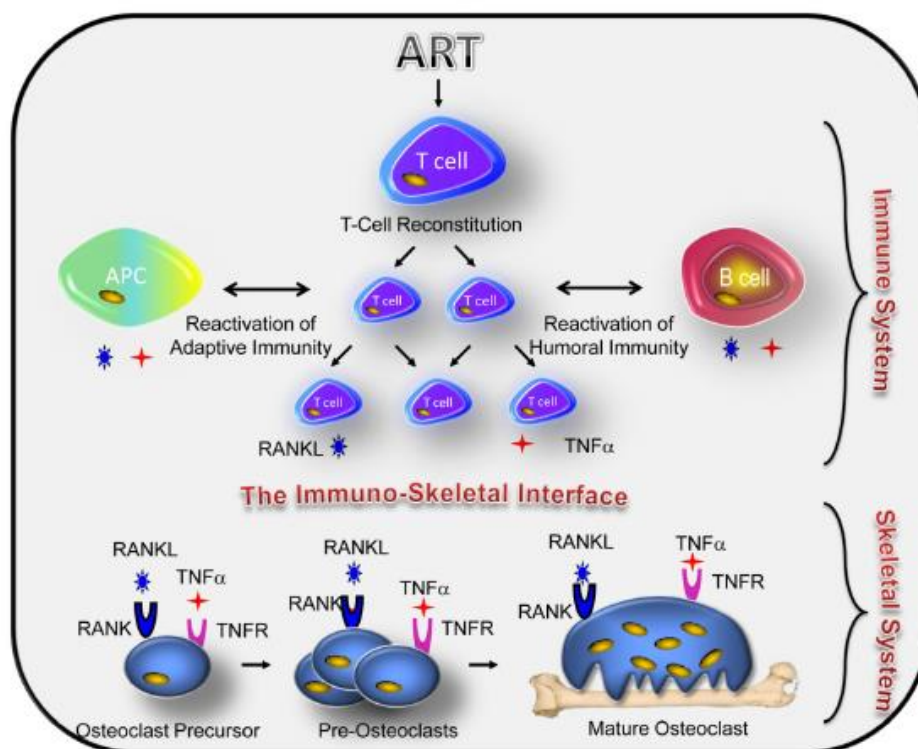


Figure 6. Proposed model of ART-induced bone loss

ART-induced T cell restoration and/or immune reactivation (T cell/antigen presenting cell (APC) activity and/or T cell/humoral immunity) leads to osteoclastogenic cytokine production including RANKL and TNF α by T cells and B cells and TNF α by monocytes. These cytokines of immune origin distort the immuno-skeletal interface impacting the skeletal system as RANKL binds to its receptor RANK on osteoclast precursors causing them to differentiate into pre-osteoclasts that fuse into giant multinucleated mature bone resorbing osteoclasts. The association of TNF α with its receptors on osteoclast lineage cells may further synergize with RANKL signal transduction, thus amplifying osteoclast formation and driving up bone resorption leading to bone loss.

Figura 2. Reprodução do modelo proposto para perda de massa óssea induzida pelos antirretrovirais. (OFOTOKUN e colab., 2015)

1.4. Diagnóstico, rastreamento e tratamento de redução da DMO em pessoas vivendo com HIV

De acordo com a OMS, a osteoporose, para homens acima de 50 anos e mulheres na pós-menopausa é definida como densidade mineral óssea (DMO) menor que 2,5 desvios padrão (DP) considerando como referência uma população jovem, saudável e separada por sexo. A osteopenia é definida por uma redução entre 1 e 2,4 DP da densidade mineral óssea (T score). Para mulheres pré-menopáusicas e homens abaixo de 50 anos, o diagnóstico adotado é através do Z-score que tem como referência o valor de DMO de população da mesma idade e sexo. Por esse critério, Z-score menor ou

igual a 2 é diagnosticado como DMO reduzida. O exame de absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA) é considerado atualmente padrão-ouro na mensuração da densidade mineral óssea (WHO, 2003).

Além do DXA, outros exames são propostos para identificar potencial risco de fraturas. Alguns estudos sugerem, por exemplo, a utilização do ultrassom quantitativo do calcâneo como instrumento de triagem em populações com maior predisposição às alterações da densidade mineral óssea. Este exame exige equipamento mais acessível e de fácil manuseio, apresentando bom desempenho na predição do risco de fraturas, principalmente em pessoas mais velhas (MOAYYERI et al., 2012).

Com intuito de minimizar custos, outros estudos propuseram a realização de testes simples e baratos (sem necessidade de equipamentos) como estratégia de triagem para a indicação da densitometria óssea. Dentre esses instrumentos destaca-se *Osteoporosis Self-Assessment Tool*, que utiliza como parâmetros de predição de osteoporose – peso e idade dos participantes (MACHADO et al., 2010; RICHARDS et al., 2014). Além deste, há outros instrumentos que buscam, em algum grau, predizer o risco de osteoporose (CHEN et al., 2016) podendo discriminar quando da real necessidade de indicação do DXA, num contexto em que esse exame não seja de acesso universal.

A estratégia de triagem universal para osteoporose, utilizando o teste padrão-ouro (DXA) ou outras metodologias, com vistas à redução do risco de fraturas, em pacientes HIV positivos, precisa ser melhor investigada (ALBRIGHT et al., 2014), em relação aos custos e a sua efetividade.

Em relação ao manejo e tratamento da osteoporose, algumas medidas (farmacológicas e não farmacológicas) são preconizadas. A priori, o objetivo das intervenções é diminuir a incidência de fraturas, reduzindo assim a morbidade da doença e melhorando a qualidade de vida dos indivíduos sob maior risco. A prática de exercício físico, cessação tabágica, ingestão de cálcio, além da exposição solar e suplementação de vitamina D são algumas das medidas preconizadas, além do tratamento medicamentoso que, no mundo, tem como primeira escolha os bifosfonatos. A escolha da intervenção pode ser guiada pela custo-efetividade da medida e pelo risco absoluto de fratura (SAÚDE, 2014).

1.5. Incidência de fraturas por fragilidade em pessoas vivendo com HIV

Na população geral, no rol das doenças associadas ao envelhecimento, as fraturas por fragilidade contribuem com uma carga elevada de morbidade e custos para os sistemas de saúde no mundo todo (WOMACK et al., 2011).

Muitos estudos que buscaram acessar a redução da DMO na população vivendo com HIV também abordaram a ocorrência de fraturas por fragilidade nessa população.

Um ensaio clínico randomizado com 1221 homens portadores de HIV e 1408 controles não infectados demonstrou uma diferença significativa no número de fraturas entre HIV positivos e negativos, nos indivíduos acima de 50 anos embora não tenha sido evidenciada esta associação nos mais jovens. Esse estudo conclui que o HIV modifica o efeito do envelhecimento, agravando a perda de massa óssea (GONCIULEA et al., 2017).

Uma meta-análise de 2018 revelou prevalência de fraturas vertebrais de 11,1%. Indivíduos infectados pelo HIV apresentaram um risco 2,3 vezes maior de ter fraturas vertebrais quando comparados aos não infectados (ILHA et al., 2018).

O FRAX é o instrumento mais utilizado para acessar o risco de fraturas na população de portadores do HIV. O instrumento acessa os fatores de risco já conhecidos para fraturas por fragilidade óssea, no entanto não aborda questões específicas da infecção pelo HIV como o uso dos medicamentos antirretrovirais (YIN e FALUTZ, 2016). No entanto, o FRAX é abordado na maioria dos estudos isoladamente ou em comparação com outros métodos de predição (GAZZOLA et al., 2010; LESLIE et al., 2012; PANG e INDERJEETH, 2014).

As diretrizes para investigar e prevenir as fraturas por fragilidade foram delineadas para a população geral e incluem mulheres na pós-menopausa e homens após os 70 anos de idade (ESPALLARGUES et al., 2001; SAÚDE, 2014). Entretanto, ainda não há consenso sobre os parâmetros para a triagem de osteoporose, entre os pacientes com HIV (ALVAREZ et al., 2016; WOMACK et al., 2011).

As recomendações atuais do Ministério da Saúde no Brasil para rastreamento de alterações ósseas em pessoas com HIV, é de que seja calculado o FRAX para todos os indivíduos acima de 40 anos. Esta abordagem deve ser repetida a cada 2 ou 3 anos ou quando do aparecimento de novo fator de risco. A realização do DXA (quando disponível) é recomendada para mulheres na pós-menopausa, homens acima de 50 anos ou aqueles que obtiveram um risco de fraturas em 10 anos superior a 10% (BRASIL: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

1.6. Prevalência e fatores associados à redução da DMO em HIV

Pacientes com HIV apresentam risco de duas a quase quatro vezes maior de desenvolver osteoporose quando comparados com indivíduos não infectados (BROWN e QAQISH, 2006; GOH et al., 2017). Fatores de risco para osteoporose tais como tabagismo, sedentarismo, alcoolismo, co-infecção pelo vírus da Hepatite C e doença renal têm sido descritos com maior frequência entre os pacientes HIV positivos, em comparação com não infectados (CASADO et al., 2014)

Uma das primeiras meta-análises elaboradas com o objetivo de investigar a redução da massa óssea entre os portadores de HIV em 2006, apontou prevalência de 52% de osteopenia e 15% de osteoporose. Foi evidenciado que pacientes em TARV tinham maior risco de redução da DMO, quando comparados aos virgens de tratamento. O uso de medicamentos Inibidores de Protease (IPs) também mostrou associação tanto à osteopenia quanto à osteoporose. Este estudo concluiu que a prevalência de osteoporose entre portadores de HIV é mais de 3 vezes superior àquela dos controles não infectados (BROWN e QAQISH, 2006).

Revisão sistemática conduzida por pesquisadores brasileiros, abordou a redução da DMO em mulheres sob terapia antirretroviral. Este estudo evidenciou uma diferença superior a 3% na DMO do colo do fêmur quando comparadas mulheres usuárias e não usuárias de IPs em seu esquema antirretroviral. Este estudo também buscou acessar o risco de fraturas nessa população, porém pela ausência de mais trabalhos (5 artigos foram incluídos na revisão), não foi possível obter conclusões a respeito deste evento (CARVALHO et al., 2010).

Trabalho de revisão publicado em 2016, com foco nos países de média e baixa renda, revelou alta prevalência de redução da DMO nas populações portadoras de HIV dessas regiões. A prevalência de osteoporose variou de 2% a 32%. Os estudos foram desenvolvidos principalmente nos países da África subsaariana e Ásia. O estudo discute que os fatores de risco (diretamente relacionados ao HIV e os não relacionados) já estabelecidos para a redução da DMO estão mais presentes nas populações desses países. A revisão conclui que ainda existem muitas lacunas em relação ao conhecimento acerca das alterações da DMO nos países de média e baixa renda, embora esses países concentrem o maior número de casos de aids no mundo (MATOVU et al., 2016).

Meta-análise mais recente sobre o assunto, evidenciou risco duas vezes maior de redução da DMO entre as pessoas vivendo com HIV quando comparadas aos indivíduos

não infectados. Os fatores de risco evidenciados nesse estudo foram: idade mais avançada, histórico de fratura prévia, baixo Índice de Massa Corporal (IMC), ser hispânico ou caucasiano, baixos níveis de testosterona, tabagismo, baixa contagem de células TCD4, lipodistrofia. Esta meta-análise promoveu uma atualização dos dados daquela realizada em 2006, embora com alguns critérios de elegibilidade diferentes (GOH et al., 2017).

1.6.1 Prevalência e fatores associados a redução da DMO em pessoas vivendo com HIV no Brasil.

Foi realizada uma revisão da literatura com o objetivo de conhecer qual a frequência de alterações da densidade mineral óssea (DMO) na população portadora de HIV no Brasil.

Foram pesquisados artigos publicados em português, inglês e espanhol. Os critérios de elegibilidade estabelecidos para os estudos primários foram: População de adultos, acima de 18 anos, portadores do vírus HIV. Foram excluídos os estudos abordando gestantes ou lactantes. Os estudos deveriam ser desenvolvidos no Brasil. O desfecho considerado foi DMO reduzida (osteopenia ou osteoporose) mensurada pelo exame de absorciometria de Raios-x em Duas Energias (DXA) categorizada de acordo com os critérios da OMS(WHO, 2003). Seriam selecionados a priori estudos de prevalência e coorte. Foram pesquisadas as bases de dados: Pubmed e Lilacs além das referências bibliográficas dos artigos selecionados. Não foi feita restrição de tempo para as publicações.

Foram utilizados os seguintes termos de busca:

Para Pubmed:

(Osteopenia OR Osteoporosis OR (reduced bone mineral density)) AND (HIV OR aids) AND Brazil

Para Lilacs:

"Osteoporose" AND "HIV"

Foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos artigos selecionados.

A partir dos resultados da pesquisa nas bases de dados selecionadas, foram lidos todos os resumos do resultado obtido. Após a leitura dos resumos, foram excluídos os que não atendiam aos critérios de elegibilidade e selecionados os que seriam lidos na íntegra. Dessa leitura, foram excluídos os artigos que estavam fora do escopo da

revisão. Deste modo, foram incluídos os estudos que atendiam aos critérios de inclusão. A busca e seleção das publicações foi realizada em outubro de 2018 por uma única pesquisadora.

Foram resumidos os achados de prevalência e fatores de risco para redução da DMO dos estudos relacionados Quadro 1.

A figura 1 apresenta o fluxo de seleção dos artigos, a quantidade e razão para exclusão. A pesquisa nas bases de dados resultou em 56 artigos, dos quais foram lidos os resumos. Desses, 49 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Dessa forma, sete artigos foram lidos na íntegra. Após a leitura dos sete artigos, foram excluídos outros três, resultando em quatro estudos selecionados para revisão (CHABA et al., 2017; DE MENEZES BARBOSA et al., 2013; GOMES et al., 2015; PINTO NETO et al., 2011). Não foram encontrados artigos que atendessem aos critérios de elegibilidade nas referências dos artigos selecionados.

O quadro 1 apresenta as principais características dos quatro estudos incluídos nesta revisão. Todos os estudos foram de corte transversal e desenvolvidos na região sudeste do Brasil. O número amostral variou de 50 indivíduos no trabalho de DE MENEZES BARBOSA et al., 2013 a 300 pessoas no estudo de PINTO NETO et al., 2011. A prevalência de DMO reduzida (osteopenia e osteoporose) variou de 23,15% no estudo de CHABA et al., 2017 a 54,7% no estudo de PINTO NETO et al., 2011. Os fatores potencialmente associados à DMO reduzida foram: Idade superior a 50 anos e tabagismo (CHABA et al., 2017); menopausa (GOMES et al., 2015); sexo masculino, baixo Índice de Massa Corporal (IMC); menopausa e carga viral indetectável (PINTO NETO et al., 2011); uso prolongado de terapia antirretroviral (DE MENEZES BARBOSA et al., 2013)

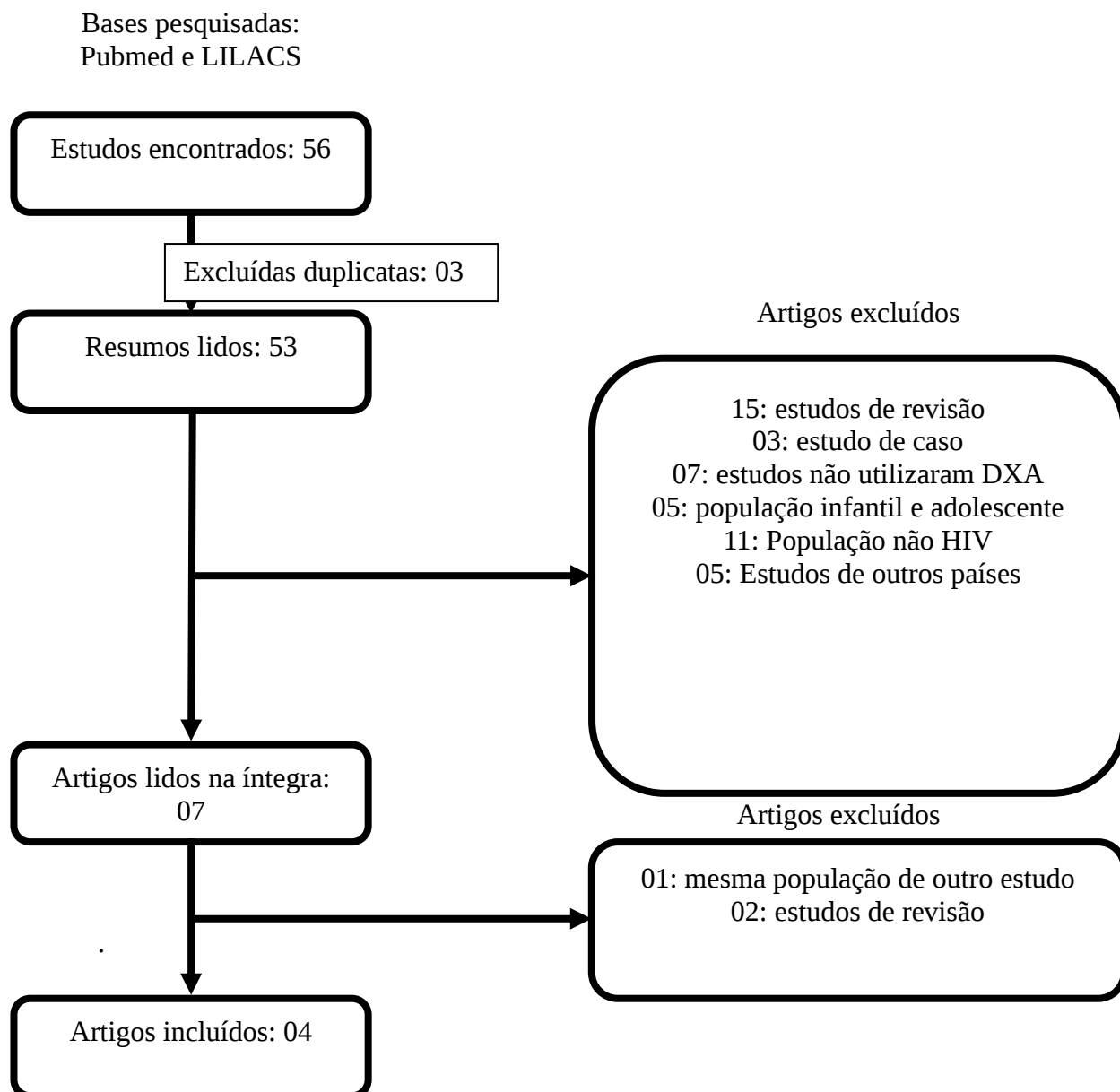


Figura 3. Diagrama de fluxo dos estudos selecionados

O intuito da revisão foi explicitar a frequência de alterações da DMO na população vivendo com HIV no Brasil. Dentre os quatro estudos incluídos, a prevalência de alterações da DMO variou amplamente. Essa grande variação de resultados pode ser atribuída a alguns fatores, dentre eles: as populações estudadas diferem em algumas características determinantes para o desfecho em estudo, tais como sexo, idade, uso de medicamentos antirretrovirais. Além disso, outras características sociodemográficas e comportamentais podem diferir de forma importante nessas

populações, levando a resultados ainda mais discordantes. Mais um fator a ser levado em consideração é a diversidade de aparelhos utilizados para detecção.

Em que pese a escassez de estudos, visto que somente quatro foram incluídos na revisão, os resultados sinalizam para a importância deste evento. Em um contexto de acesso universal à TARV, incluindo tratamento e profilaxia disponibilizados pelo SUS, faz-se necessário conhecer a magnitude dessas alterações em uma população que está vivendo cada vez mais tempo usando estes medicamentos, estando sujeita aos efeitos adversos do uso prolongado da terapia. É preconizado que esta população seja acompanhada em relação à saúde óssea e outras alterações metabólicas (BRASIL: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Mesmo com poucos resultados, observa-se alta prevalência de DMO reduzida nos diferentes estudos. Nesse sentido, todos os autores salientam a importância do screening pelo DXA na população portadora de HIV. Em geral, foram reconhecidas as limitações inerentes a estudos observacionais e de tamanho amostral reduzido. Todos citam a necessidade de mais estudos abordando a redução da DMO em pessoas vivendo com HIV/aids no Brasil.

Em relação aos fatores associados à redução da DMO, os que foram encontrados nos estudos já estão descritos na literatura como predisponentes à perda de massa óssea (BROWN e QAQISH, 2006; CARVALHO et al., 2010). É possível que outros fatores de risco não tenham sido evidenciados nos estudos selecionados devido ao desenho de estudo e pequeno número amostral. Além disso, a falta de amostragem aleatória (todos os estudos utilizaram amostragem de conveniência) pode comprometer a validade dos mesmos.

Os resultados dos estudos brasileiros são limitados em suas conclusões em decorrência da quase inexistência de estudos publicados realizados no país abordando as alterações ósseas na população HIV. Porém, dos resultados obtidos, podemos inferir que é alta a prevalência de redução da DMO em pessoas com HIV no Brasil. São necessários mais estudos, abrangendo outras regiões do Brasil (uma vez que os quatro estudos selecionados foram realizados na região sudeste). Em um país de dimensões continentais e marcadas diferenças regionais, características sociodemográficas e comportamentais podem diferir de forma importante dentre as regiões, levando à diferenças na ocorrência do evento em estudo. Além disso, é sabida a carga que as fraturas por fragilidade representam para o SUS. O exame de DXA ainda não é amplamente disponibilizado à população portadora de HIV. No últimos anos, vêm sendo abordada na literatura a necessidade de abordagens mais prática e custo-efetivas

das alterações ósseas (MACHADO et al., 2010; NAYAK e GREENSPAN, 2016). No contexto de um sistema de acesso universal à saúde, são necessárias pesquisas de outras estratégias de screening, de mais fácil execução e baixo custo, que possam auxiliar na identificação das pessoas sob maior risco.

Quadro 1. Características dos estudos selecionados – 4 artigos – Frequência de redução da DMO em PVHA no Brasil (região sudeste)

Autor/ano de publicação	Local	População HIV	Fatores associados	Frequência alteração da DMO
Pinto Neto et. al 2011	Vitória – ES	300 adultos	Sexo masculino, baixo IMC, menopausa e carga viral indetectável	DMO reduzida: 54,7% Osteoporose: 9,3%
Barbosa et al 2013	Ribeirão Preto – SP	50 homens com e sem TARV	Uso prolongado de TARV	Osteoporose colo do fêmur: 2% Osteopenia colo do fêmur: 30% Osteoporose coluna lombar: 4% Osteopenia coluna lombar: 46%
Gomes et al 2015	Campinas - SP e Belo Horizonte - MG	206 mulheres de 40 a 60 anos	Menopausa	DMO reduzida espinha lombar: 33,5% DMO reduzida colo do fêmur: 33,1%
Chaba et al 2017	São Paulo	108 adultos	Idade superior a 50 anos e tabagismo	DMO reduzida: 23,15%

DMO reduzida: Osteopenia e Osteoporose

2. JUSTIFICATIVA

Os países de baixa renda suportam a maior carga da aids no mundo, com maior número de casos e menos recursos nos sistemas de saúde investidos em suporte à doença. Os indivíduos com HIV estão vivendo mais e melhor, mas passam a sofrer os efeitos da doença em longo prazo (alterações metabólicas e degenerativas como a osteoporose). A redução da densidade mineral óssea acarreta um aumento do risco de fraturas além de possuir alta morbimortalidade. Leva a piora da qualidade de vida e representa altos custos para os sistemas de saúde. A população vivendo com HIV tem risco de duas a três vezes maior de osteoporose se comparados com indivíduos não infectados já que convivem com a inflamação crônica pelo HIV e os efeitos adversos de antirretrovirais em longo prazo, além de hábitos e estilo de vida que podem contribuir para esse risco aumentado.

Estimar a prevalência e identificar grupos mais vulneráveis para osteoporose são aspectos fundamentais para subsidiar escolhas de estratégias de prevenção de fraturas, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. A redução da morbimortalidade e dos custos relacionados às fraturas dependem da identificação dos pacientes sob risco e da implantação de medidas para prevenção e tratamento da osteoporose. O presente estudo tem como justificativa a necessidade de conhecer a prevalência e fatores de risco para osteoporose, tendo como padrão-ouro a densitometria óssea em homens vivendo com HIV. Uma vez que este evento está bem descrito para a população de mulheres pós-menopáusicas (com e sem HIV) e que a doença é fortemente influenciada por fatores hormonais, faz-se necessário delimitar o problema na população masculina portadora de HIV. A identificação de fatores de risco contribuirá para a identificação de grupos mais vulneráveis para osteoporose, nessa população.

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral: Estimar a prevalência e fatores associados à redução da densidade óssea, o risco de fraturas e avaliar a acurácia de modelo de predição de osteoporose, em homens vivendo com HIV usando terapia antirretroviral atendidos em serviço público de saúde na cidade de Goiânia.

Objetivos Específicos:

.Estimar a prevalência e avaliar os fatores associados à redução da densidade mineral óssea (osteopenia ou osteoporose);

.Estimar o risco de fraturas por fragilidade óssea utilizando algoritmo FRAX e;

.Avaliar a acurácia do instrumento o *Osteoporosis Self Assessment Tool* (OST) modelo de predição de osteoporose, tendo como padrão de referência a densitometria óssea, em homens vivendo com HIV e em uso de terapia antirretroviral, atendidos na rede pública de saúde em Goiânia

4. MÉTODOS

Delineamento do estudo.

Estudo observacional de abordagem quantitativa, com os seguintes componentes: 1) estimativa da prevalência e de fatores associados à redução da densidade mineral óssea 2) avaliação da acurácia de modelo de predição de osteoporose e estimativa do risco de fraturas mediante aplicação de algoritmos.

População de Estudo.

Foram convidados a participar do estudo homens portadores de HIV, com idade igual ou maior que 40 anos, em uso de TARV há pelo menos 30 dias. Os participantes deveriam ser moradores da região metropolitana, em acompanhamento ambulatorial em serviços públicos de referência para tratamento de HIV em Goiânia.

Critérios de Exclusão.

Foram excluídos aqueles com limitação para compreender e assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 1) e também as pessoas com doenças ou alterações físicas que impedissem a realização de densitometria óssea da cabeça do fêmur.

Local de Recrutamento dos Participantes.

Os pacientes foram recrutados quando compareceram para coleta de sangue na rotina do atendimento clínico de dois serviços públicos de referência para HIV em Goiânia. Todos os pacientes HIV positivos em acompanhamento na rede pública são orientados a comparecer para fazer avaliações clínicas e laboratoriais periodicamente. Local de recrutamento: Centro de Referência em Diagnóstico e Terapêutica de Goiânia (CRDT). O recrutamento foi feito de forma sequencial, até atingir o tamanho da amostra.

Fonte de Dados :

Entrevista estruturada.

Após assinatura do TCLE, os pacientes foram entrevistados por um profissional de saúde de nível superior, previamente treinado. Foi utilizado um questionário padronizado para coletar dados sobre variáveis sociodemográficas (sexo, cor/raça, idade, escolaridade e renda mensal); variáveis comportamentais (consumo de bebida alcoólica, tabaco, prática de atividades físicas); antecedentes de doenças (hipertensão arterial, diabetes melitus,

alterações tireoidianas, alterações renais, uso de corticóides, uso de anticonvulsivantes, reposição de cálcio e vitamina D, uso de hormônios sexuais ou de bloqueadores androgênicos). Foi perguntada história pessoal e familiar (pai e mãe) de fraturas de coluna, quadril/fêmur ou antebraço, por trauma leve (fratura por fragilidade óssea). O questionário, também, incluiu questões sobre o tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, tempo de uso de antirretrovirais e histórico de infecções oportunistas (Apêndice 2).

Foram obtidos dos prontuários clínicos os resultados de contagem de linfócitos T CD4 e da quantificação da carga viral do HIV-1. Foram compilados os resultados de CD4 e carga viral HIV-1, à época do diagnóstico, bem como os resultados mais próximos da data da entrevista. Foram coletados dados sobre a história de infecção e de tratamento para Hepatites B e C. Além disso, foi obtido o histórico de prescrição de antirretrovirais, tempo de tratamento e mudanças de esquema terapêutico.

Todos os participantes recrutados foram encaminhados para fazer exame de absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA) da coluna lombar e do colo do fêmur, em um mesmo centro radiológico. Os resultados foram interpretados de acordo com os parâmetros da OMS(WHO, 2003).

Desfecho: Critério diagnóstico: a osteoporose foi definida como densidade mineral óssea menor/igual que 2,5 desvios padrão (DP), considerando como referência uma população jovem, saudável e categorizada por sexo. A osteopenia foi definida por uma redução entre 1 e 2,4 DP da densidade mineral óssea.

Exames laboratoriais.

Foram solicitadas dosagem de creatinina, Vitamina D 25-OH, cálcio e albumina séricos para todos os pacientes. Todos os exames foram realizados no mesmo laboratório de análises clínicas, com utilização dos mesmos métodos e técnicas laboratoriais.

Parâmetros para o cálculo amostral.

Estimando-se uma população de 3000 pessoas (homens portadores de HIV, acima de 40 anos, moradores da grande Goiânia) e tendo como parâmetros uma estimativa de prevalência de osteoporose 10%, com precisão de 5% e nível de confiança de 95%, calculou-se que seria necessário avaliar 133 homens HIV positivos. Considerando que o percentual de recusas/perdas em fazer os exames complementares (exame de imagem e exames bioquímicos), fosse de 20%, estimou-se que seria necessário recrutar 160 participantes.

Processamento e Análises de dados.

Os dados foram digitados e, após avaliação da consistência, foi realizada análise descritiva para as principais características sociodemográficas e clínicas dos participantes. Foram utilizadas medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas; distribuição percentual e respectivos intervalos de confiança para variáveis categóricas. Utilizou-se o teste de χ^2 para avaliar diferenças de proporções. Foi calculada a prevalência de redução da densidade mineral óssea (padrão-ouro- DXA) com respectivo intervalo de confiança de 95%.

Foi feita análise uni e multivariada para investigar fatores de risco para redução da densidade mineral óssea. A variável dependente (redução da densidade mineral óssea) foi considerada dicotômica do tipo presente ou ausente. Foram utilizadas como medida de associação os valores de *Odds Ratio* (OR), com respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%).

Foi realizada uma estimativa de risco de baixa densidade mineral óssea, utilizando o instrumento de triagem denominado *Osteoporosis Self-assessment Tool (OST)*. Esse instrumento utiliza idade e peso como parâmetro para predizer o risco de osteoporose.

$$\text{OST} = (\text{peso KG} - \text{idade anos}) \times 0,2. \text{ (KOH et al., 2001)}$$

Foi calculada a estimativa do risco individual de fraturas utilizando o algoritmo FRAX®: *The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool*. A estimativa de risco é feita tendo parâmetros clínicos, comportamentais e o resultado do DXA, ajustada pela nacionalidade, disponível no site <http://www.shef.ac.uk/FRAX> (Anexo 2). Foi feito o cálculo de acordo com os dados obtidos dos entrevistados e atendendo às recomendações do mais recente “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Manejo da Infecção Pelo HIV em Adultos” todos foram selecionados “SIM” para Osteoporose Secundária, uma vez que a infecção pelo vírus HIV já está estabelecida como fator de risco para redução da densidade mineral óssea. Além disso, o algoritmo FRAX foi calculado sem o atributo de Osteoporose secundária para HIV. Posteriormente foi calculada a concordância pelo Kappa entre os dois resultados. Os resultados do FRAX são expressos em porcentagem, sendo que acima de 20%, é considerado alto o risco de fraturas em 10 anos.

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para avaliação de sensibilidade e especificidade do instrumento OST para detectar redução da densidade mineral óssea, tendo como padrão-ouro o DXA. Além disso, foram calculados os valores

preditivos positivos, valores preditivos negativos e precisão do diagnóstico do OST com seus respectivos intervalos de confiança. Esta análise objetivou estabelecer o melhor ponto de corte para esse instrumento de triagem.

A significância estatística foi definida em $< 5\%$ para todos os testes.

O processamento e a análise de dados foram realizados no Departamento de Saúde Coletiva do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.

Considerações Éticas.

O projeto foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa das Instituições participantes (HC e HDT), (Anexo 1). Os indivíduos convidados que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1).

Os pacientes foram informados sobre os resultados dos seus exames por um membro da equipe de pesquisa. Receberam os resultados e foram orientados, por profissional da saúde, em relação às medidas preventivas e terapêuticas.

5. RESULTADOS

Para alcançar os objetivos 3.2.1 e 3.2.2, foi elaborado o **Artigo 1 – Baixa densidade mineral óssea e risco de fraturas em homens brasileiros infectados pelo HIV**

Autores: Clarissa Alencar de Sousa & Marília Dalva Turchi

Revista: A ser submetido à revista *Osteoporosis International* – Normas (Anexo 3)

Para alcançar o objetivo 3.2.3, foi elaborado o **Artigo 2 – Predição de baixa densidade mineral óssea pelo *Osteoporosis Self-Assessment Tool* em homens infectados pelo HIV.**

Autoras: Clarissa Alencar de Sousa & Marília Dalva Turchi

Revista: A ser submetido à revista *Journal of Clinical Densitometry* – Normas (Anexo 4)

5.1 Artigo 1.

Baixa densidade mineral óssea e risco de fraturas em homens brasileiros infectados pelo HIV

Autoras: Clarissa Alencar de Sousa¹ & Marília Dalva Turchi¹

1. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás. Rua 235 - s/n - Setor Universitário Goiânia - Goiás - Brasil CEP: 74605-050

Autor correspondente: Clarissa Alencar – clarafarma@gmail.com

Objetivos: estimar a prevalência e fatores de risco para alterações da densidade mineral óssea (DMO) e avaliar o risco de fraturas mediante a utilização de algoritmo em homens com HIV **Método:** Estudo transversal, população de homens HIV positivos, com idade de 40 anos ou mais em uso de terapia antirretroviral (TARV), em Goiânia-Goiás, Brasil. Todos os participantes responderam questionário padronizado e fizeram exame da DMO por absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA). Foi calculado o risco individual de fraturas através do FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Foi realizada análise uni e multivariada para estimar risco de baixa densidade mineral óssea (BDMO). Foram calculados OR ajustados com nível de significância $p < 0,05$. **Resultados:** 169 homens responderam à entrevista e realizaram o DXA. A idade dos participantes variou de 40 a 72 anos com média de 49,6 anos (DP= 7,5 anos). À época da entrevista 89% dos indivíduos tinha contagem de células TCD4 superior a 200 e 85,7% estava com carga viral indetectável. A prevalência de redução da DMO foi de 56,8% (IC95%: 49,25–64,13%).e de osteoporose de 16% (IC95% 11,0 – 22,1). O risco de fraturas em 10-anos variou de 1,1% a 20%, com mediana de 1,9% (IIQ 1,7 – 2,7). Os fatores associados à redução da DMO foram o uso de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e baixo Índice de Massa Corporal (IMC). **Conclusão:** É alta a prevalência de BDMO em população de homens jovens indicando a necessidade de abordagem precoce da saúde óssea entre os portadores de HIV. Os resultados obtidos apontam para a necessidade de medicamentos antirretrovirais com menor toxicidade no metabolismo ósseo. Os achados desse estudo podem contribuir na identificação das pessoas sob risco de fraturas e auxiliar no estabelecimento de estratégias de prevenção e tratamento, no intuito de reduzir a carga das fraturas por fragilidade no sistema público de saúde.

Palavras-chaves: Osteopenia, Osteoporose, Densidade Mineral Óssea, Antirretroviral, Prevalência, FRAX.

Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG).

Introdução

Em todo mundo são mais de 21 milhões recebendo tratamento antirretroviral (TARV)[1]. Graças à TARV, a aids deixou de ser um agravo com alta mortalidade para tornar-se uma doença crônica com sobrevida prolongada. [2]. No Brasil, mais de 820 mil pessoas vivem com HIV e cerca de 40 mil novos casos são registrados anualmente [3], mais de 500 mil pessoas estão em TARV[4].

Mundialmente, a aids representa uma alta carga para os sistemas de saúde, principalmente nos países de baixa e média renda.[5]

Indivíduos infectados pelo HIV vivem mais e melhor após o advento da TARV. Entretanto o envelhecimento natural, de forma aditiva com os efeitos crônicos da inflamação pelo HIV e dos efeitos colaterais da terapia antirretroviral propiciaram o aparecimento de doenças crônicas e degenerativas nessa população com maior frequência e gravidade do que na população geral. (PVHA)[6].

Dentre as alterações metabólicas, a osteoporose é um agravo com alta morbidade. As fraturas por fragilidade representam perda de qualidade de vida e altos custos para os sistemas de saúde. Guias terapêuticos indicam a investigação de osteoporose para mulheres na pós-menopausa e para homens após os 70 anos[7]. Nos países de baixa e média renda é limitado o acesso ao diagnóstico e tratamento das alterações ósseas em pessoas vivendo com HIV. Nesses países, em geral, os fatores de risco já conhecidos para osteoporose, parecem estar presentes com maior frequência na população HIV, comparando-se à mesma população nos países ricos[10]. No Brasil, é importante ressaltar que as fraturas por fragilidade representam uma alta carga para o Sistema Único de Saúde (SUS)[11].

Portadores do HIV apresentam risco de duas a mais de três vezes maior de osteoporose quando comparados com indivíduos não infectados[12][13][14] e também maior risco de fraturas por fragilidade[15]. Alguns fatores de risco para osteoporose tais como tabagismo, sedentarismo, alcoolismo, co-infecção pelo vírus da Hepatite C e doença renal têm sido descritos com maior frequência nos infectados pelo HIV[16]. Até

o presente, poucos estudos avaliaram a prevalência e fatores associados com osteoporose em pessoas vivendo com HIV, tanto na América Latina[17][18] como no Brasil[19][20][21][22]. Nesse contexto, identificar os pacientes com risco de fraturas e estabelecer estratégias de prevenção e tratamento são medidas fundamentais para reduzir a carga das fraturas no sistema público de saúde. O presente estudo objetivou estimar a prevalência e os fatores associados à redução da DMO, bem como o risco de fraturas em homens com HIV.

Metodologia

O projeto foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa das instituições participantes (HC e HDT). Os indivíduos convidados que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Delineamento do estudo: Estudo transversal analítico, com as seguintes estimativas: prevalência e fatores associados à redução da densidade mineral óssea e risco de fraturas mensurado por algoritmo.

População de Estudo: Homens portadores de HIV acima de 40 anos, em uso de terapia antirretroviral há pelo menos 30 dias. Foram convidados a participar aqueles que eram moradores da grande Goiânia, em acompanhamento ambulatorial em serviços públicos de referência para tratamento de HIV nessa localidade. Foram excluídos aqueles com limitação para compreender e assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assim como aqueles com alterações físicas que impedissem a realização de densitometria óssea da cabeça de fêmur.

Os indivíduos foram recrutados quando compareceram para o monitoramento laboratorial da infecção pelo HIV, em um laboratório de referência. No Brasil, pessoas infectadas pelo HIV, em acompanhamento na rede pública são orientadas a fazer avaliação da carga viral do HIV e contagem de linfócitos T-CD4 periodicamente. À época do estudo, a recomendação era que as pessoas em uso de TARV deveriam fazer esses exames a cada quatro meses. O convite para participar do estudo foi realizado no local de coleta dos exames. O recrutamento foi feito de forma sequencial, até atingir o tamanho necessário da amostra., entre Janeiro e Junho de 2016.

Cálculo amostral: Calculou-se o número amostral de acordo com os seguintes parâmetros: aproximadamente 3000 homens, com idade igual ou maior que 40 anos, vivendo com HIV. A prevalência de osteoporose foi estimada em 10%. Estabelecida precisão de 5% e nível de confiança de 95%, resultando em 133 pessoas. Considerando que o percentual de recusas/perdas em fazer os exames complementares (exame de

imagem e exames bioquímicos), fosse de 20%, estimou-se que seria necessário recrutar 160 participantes.

Fontes de dados:- Entrevista realizada por um profissional de saúde, previamente treinado. Foi utilizado um questionário padronizado para investigar variáveis sociodemográficas tais como: cor/raça (observação do entrevistador), idade, escolaridade e renda mensal individual e variáveis comportamentais: consumo de álcool (maior que três unidades de etanol/dia), tabaco (fumante atual, não fumante ou ex-fumante), prática de atividades físicas (pelo menos uma vez por semana)[24]. Antecedentes de doenças (hipertensão arterial, diabetes melitus, alterações tireoidianas, alterações renais, uso de glicocorticoides, anticonvulsivantes, hormônios sexuais ou de bloqueadores androgênicos). Foi perguntada história pessoal e familiar (pai e mãe) de fraturas de coluna, quadril/fêmur ou antebraço, por trauma leve (fratura por fragilidade óssea). O questionário também incluiu questões sobre o tempo de uso de antirretrovirais e histórico de doenças oportunistas.

Foram obtidos dos prontuários clínicos os resultados de contagem de linfócitos T CD4 e da quantificação da carga viral do HIV-1. Foram compilados os resultados de menor CD4 e maior carga viral HIV-1 desde o diagnóstico, e os resultados mais próximos da data da entrevista. Foi revista a história de infecção e de tratamento para Hepatite C. Além disso, foi obtido o histórico de prescrição de antirretrovirais, tempo de tratamento e mudanças de esquema terapêutico.

Todos os participantes foram encaminhados para fazer exame de absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA) do colo do fêmur e da coluna lombar, em um mesmo centro radiológico. (Equipamento: Hologic, Discovery Wi (S/N 88163)). Os resultados foram interpretados de acordo com os parâmetros da OMS[25]. A osteoporose foi definida como DMO menor que 2,5 desvios padrão (DP) considerando como referência uma população jovem, saudável e estratificada por sexo. A osteopenia foi definida por uma redução entre 1 e 2,4 DP da DMO (T-score). Para homens abaixo de 50 anos, o diagnóstico adotado é através do Z-escore que tem como referência o valor de DMO de população da mesma idade e sexo. Por esse critério, Z-score menor ou igual a 2 é diagnosticado com DMO reduzida. No presente estudo foi utilizado o critério diagnóstico baseado em T-score, independentemente da idade. No momento da realização do exame foram aferidos peso e altura dos indivíduos para posterior cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC).

Exames laboratoriais: Foram solicitadas dosagem de creatinina, 25-hidroxi-vitamina D, cálcio e albumina séricos para todos os pacientes. Todos foram realizados no mesmo laboratório, com utilização dos mesmos métodos e técnicas laboratoriais.

Análise estatística: Para processamento e análise foi utilizado o software IBM SPSS Statistics versão 21. Após avaliação da consistência, foi realizada análise descritiva para as principais características sociodemográficas, comportamentais e clínicas dos participantes. Foram utilizadas medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão para variáveis contínuas; distribuição percentual e respectivos intervalos de confiança para variáveis categóricas. Foi calculada a prevalência de redução da densidade mineral óssea (padrão-ouro-DXA) com respectivo intervalo de confiança de 95%. A DMO foi categorizada em normal e reduzida (englobando osteopenia e osteoporose). Os resultados de carga viral foram dicotomizados em detectável e indetectável enquanto as contagens de células TCD4 foram agrupadas em até 200 células e acima de 200 células.

Foi feita análise uni e multivariada para investigar fatores de risco para redução da DMO. A variável dependente (redução da densidade mineral óssea) foi considerada dicotômica do tipo presente ou ausente. Foi utilizada como medida de associação os valores de *Odds Ratio* (OR), com respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). Para a análise multivariada foram levadas aquelas variáveis que apresentaram valor de p menor que 0,20 na análise univariada.

Foi calculado o risco individual de fraturas utilizando o algoritmo FRAX®: *The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool*. A estimativa de risco é feita tendo parâmetros clínicos, comportamentais e o resultado do DXA, ajustada pela nacionalidade, disponível no site <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Foi feito o cálculo de acordo com os dados obtidos dos entrevistados e atendendo às recomendações do mais recente “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Manejo da Infecção Pelo HIV em Adultos” todos foram selecionados “SIM” para Osteoporose Secundária, uma vez que a infecção pelo vírus HIV já está estabelecida como fator de risco para redução da densidade mineral óssea[26]. Além disso, o algoritmo FRAX foi calculado sem o atributo de Osteoporose secundária para HIV. Posteriormente foi calculada a concordância pelo Kappa entre os dois resultados. Os resultados do FRAX são expressos em porcentagem, sendo que acima de 20%, é considerado alto o risco de fraturas em 10 anos.

A significância estatística foi definida em < 5% para todos os testes.

Aos pacientes diagnosticados com osteoporose ou DMO reduzida foi oferecida consulta com médico integrante da equipe de pesquisa para encaminhamento ao tratamento dessas condições.

Resultados

Foram recrutados 250 indivíduos, dos quais 169 responderam o questionário padronizado e realizaram o exame DXA sendo incluídos na análise. A prevalência de redução da densidade mineral óssea foi de 56,8% (IC95% 49,25 – 64,13) sendo que 40,8% (IC95% 33,6 – 48,4) dos indivíduos apresentaram osteopenia e 16% (IC95% 11,0 – 22,1) osteoporose.

À época da entrevista, a maioria dos indivíduos era solteiro e relatou não fazer uso de bebida alcoólica ou fumar. Mais da metade deles possuía até oito anos de escolaridade e último rendimento mensal de até 2 salários mínimos. Em relação à etnia, metade dos indivíduos era negro ou pardo. Essas variáveis sociodemográficas bem como a categoria de exposição ao vírus HIV não estiveram associadas à redução da DMO. A prática de atividade física regular pelo menos uma vez por semana revelou efeito protetor na análise univariada em relação a ter osteopenia/osteoporose (Tabela 1).

A idade dos participantes variou de 40 a 72 anos, com média de 49,6 anos (desvio-padrão de 7,5 anos), mediana= 48 anos. Comparando-se as médias de idade com o resultado da densitometria óssea, evidenciou-se uma associação entre idade mais avançada e redução da densidade mineral óssea ($F=6,9$ $p=0,01$) (Tabela 1).

O tempo de infecção pelo HIV variou de menos de 1 ano a 30 anos com média de 10,7 (DP=6,44) e mediana de 10 anos e não mostrou associação com redução da densidade mineral óssea. ($F=2,95$; $p=0,09$). O tempo de uso da TARV foi de 30 dias a 20 anos com mediana de sete anos (IIQ 25% - 75%: 4,0 – 13,7). No total, 91 indivíduos estavam em uso do medicamento Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), com média de 2,6 anos de uso. O uso do TDF esteve associado à redução da densidade mineral óssea, mas o tempo de uso do medicamento não (Tabela 2). No entanto, esquema de tratamento contendo inibidores de Protease não evidenciou associação com osteopenia/osteoporose. O IMC variou de 14,85 Kg/m² a 40,35 Kg/m² com média de 25,30 e mediana de 24,97. Apresentar menor IMC esteve associado à reduzida DMO.

A contagem de células TCD4 mais próxima à data da entrevista variou de 9 a 1.779, com média de 621. À época da entrevista 89% tinha contagem de CD4 superior a 200 céls/mm³. Este fator não esteve relacionado à osteopenia ou osteoporose. A maioria dos pacientes (85,7%) estava com carga viral indetectável em exame mais recente. O

“status” de carga viral (detectável X indetectável) não esteve associado à redução da DMO. Quanto ao nadir de células TCD4, 68 pessoas tiveram contagem inferior a 200 células em algum momento desde o diagnóstico e esse “status” imunológico não mostrou estar associado à atual redução da DMO. Com relação à dosagem de hidroxivitamina D, 18% dos participantes apresentaram quantidade reduzida ou insuficiente e 14 indivíduos relataram internação recente para tratamento de doenças oportunistas. No histórico de fraturas, 9 indivíduos relataram ter sofrido fratura por queda da própria altura, sendo que essas últimas variáveis não evidenciaram risco para osteopenia ou osteoporose (Tabela 2)

Fatores autorreferidos como o uso de medicamentos anticonvulsivantes, hormonais e glicocorticoides, além de comorbidades como hepatite C, artrite/artrose não mostraram associação com o evento de interesse ($p>0,05$).

O risco de fraturas em 10 anos mensurado pelo FRAX variou de 1,10 a 20%, com mediana de 1,9% (IIQ 1,7 – 2,7). Dois indivíduos atingiram 20% de risco neste escore. A concordância mensurada pelo Kappa entre as medidas do FRAX considerando o HIV como causa de osteoporose secundária e as medidas sem este atributo selecionado foi de 0,769.

As variáveis idade, tempo de HIV, tempo de TARV e tempo de uso de Tenofovir estiveram fortemente correlacionadas. Optou-se por usar as variáveis idades e tempo de TARV além das variáveis: prática de exercício físico, Contagem mais recente de células TCD4, uso de tenofovir, esquema antirretroviral com inibidores de Protease e IMC reduzido. Neste modelo, as variáveis: uso de tenofovir ($p=0,01$) e IMC reduzido ($p=0,01$) permaneceram com significância estatística, revelando sua associação com a redução da densidade mineral óssea na população de estudo.

Discussão

O presente estudo evidenciou elevada prevalência de redução da densidade mineral óssea em uma amostra de homens infectados pelo HIV, em uso de antirretrovirais, na região centro-oeste do Brasil. Cerca da metade da amostra tinha entre 40 e 48 anos, apresentava história de infecção pelo HIV superior há 10 anos e havia iniciado tardiamente a medicação antirretroviral, tendo como parâmetro o nadir de valores de CD4 inferior a 200 células/mm³. Considerando a idade isoladamente, seria esperado uma menor prevalência de osteoporose nesse grupo de homens, relativamente jovens. Entretanto, o longo tempo de infecção pelo HIV, o perfil de imunodepressão e o uso de antirretrovirais são fatores que podem ter contribuído para a

alta prevalência de osteoporose na população estudada, em comparação com estudos que avaliaram homens não infectados pelo HIV[27]

No presente estudo a DMO foi mensurada utilizando o DXA, que é considerado o padrão-ouro para esse tipo de avaliação. A quantificação da DMO tem sido largamente utilizada com a finalidade de identificar pessoas assintomáticas que apresentam risco de fraturas, com boa acurácia, em populações específicas. Guias de manejo recomendam que a triagem para osteoporose seja feita a partir dos 70 anos para homens sem fatores de risco e a partir dos 50 anos para os indivíduos infectados pelo HIV. Destaca-se que, na presente casuística, mais da metade dos participantes tinha menos de 50 anos, indicando um risco potencial de fraturas futuras em grupo de homens relativamente jovem.

Estudos realizados em outros países de baixa e média renda também encontraram altas prevalências de redução da DMO em portadores de HIV, concordando com os resultados encontrados aqui. Esses países, incluindo o Brasil, suportam a maior carga da infecção pelo vírus no mundo, porém contam com menos recursos na assistência à população HIV[10].

No Brasil, é proporcionado acesso universal à TARV através do Sistema Único de Saúde. No entanto, o acesso ao diagnóstico e tratamento de comorbidades não infecciosas ainda é limitado. Os resultados do presente estudo chamam a atenção para a necessidade de abordagem precoce da saúde óssea na população de homens vivendo com HIV no país.

Poucos estudos foram realizados no Brasil abordando redução da DMO em HIV. Um trabalho anterior estudou o tema em população de homens portadores de HIV em terapia antirretroviral[28]. Nesse trabalho, a prevalência de redução da DMO foi de 32 % (IC95% 20,8 – 45,8), resultado inferior ao encontrado no presente estudo. É possível que a diferença se deva principalmente à maior idade dos participantes deste estudo do que daquele. Além disso, os estudos também diferiram quanto aos objetivos da investigação, uma vez que o trabalho de 2013 abordou especificamente os efeitos da TARV na densidade mineral óssea. Como os estudos também diferem nos fatores de risco investigados, a comparação de resultados é limitada. Não pudemos estabelecer mais conexões com trabalhos realizados no Brasil em virtude de diferenças nas populações estudadas. Os estudos no país abordaram mulheres com HIV na menopausa [19] e adultos em geral vivendo com HIV[20][22].

À época da entrevista, o esquema inicial de TARV preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil consistia na associação dos medicamentos: tenofovir disproxil fumarato (TDF) + Lamivudina (3TC) e Efavirenz (EFV). O uso do TDF, esteve associado à redução da DMO, corroborando estudos prévios em que esta associação já foi confirmada[29]. No Brasil, desde 2012, o TDF está indicado para todos os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV iniciando tratamento antirretroviral. Os dados da literatura e confirmados neste estudo, sinalizam para necessidade de atenção em relação à saúde óssea dos indivíduos em uso deste medicamento. É possível que, no Brasil, vejamos um crescente número de pessoas, não só PVHA com alterações da densidade mineral óssea decorrente da larga utilização do TDF, uma vez que este medicamento também está incluso no esquema profilático pré-exposição (PrEP) já disponibilizado no país.

Em relação aos medicamentos inibidores de protease (IPs), há na literatura evidências já estabelecidas entre a utilização de esquemas antirretrovirais contendo IPs e redução da DMO[30]. À época da entrevista, cerca de 56% dos indivíduos estava em uso de IPs, mas o uso desta classe de medicamentos não mostrou associação com redução da DMO, provavelmente pela falta de poder do número amostral para detectá-la.

Na população de estudo, 7% dos indivíduos tinha histórico de exame reagente para hepatite C e seis pessoas apresentavam como categoria de exposição ao HIV o uso de drogas injetáveis. Aqui não foi evidenciada associação a esses fatores embora já presentes na literatura como associados à redução da DMO[31], provavelmente pelo pequeno poder estatístico para investigar essa associação.

Embora neste estudo a frequência de deficiência de hidroxivitamina D não tenha apresentado associação estatisticamente significativa à redução da DMO, estudos sugerem que a suplementação de vitamina D na população vivendo com HIV pode ser efetiva na prevenção de perda de massa óssea[32][33].

Estudo publicado em 2017 reforça a necessidade de triagem para osteoporose a partir dos 50 anos em PVHA. A infecção pelo vírus HIV incrementa o efeito do envelhecimento em relação ao risco de fraturas quando comparado aos não infectados pelo vírus[34]. Nesse contexto, a alta prevalência de alterações da densidade mineral óssea encontradas neste trabalho confirmam a necessidade de abordagem precoce da saúde óssea na população vivendo com HIV/aids.

Em relação à predição do risco de fraturas pelo FRAX, 99% dos indivíduos atingiram risco inferior a 20%. Na população geral, a redução da DMO está associada com risco de fraturas no futuro[35]. Embora já esteja estabelecido na literatura que os indivíduos portadores de HIV têm maior probabilidade de desenvolver osteoporose e fraturas por fragilidade óssea[15], o instrumento FRAX não pareceu ter boa sensibilidade para discriminar este risco em PVHA. Uma das hipóteses é que o algoritmo só inclua os fatores de risco clássicos estabelecidos para a população geral e não leve em consideração os fatores relacionados ao HIV como o uso de TARV e a ação inflamatória do vírus. [36][37][38] No entanto, há que se mencionar que a existência de fraturas prévias tem grande relevância no resultado da estimativa do risco de fratura. Neste estudo não foi realizado o diagnóstico de fraturas assintomáticas pelo exame de raios-X e, além disso, o histórico de fraturas (pessoal e familiar) foi obtido através do autorrelato, que está sujeito ao viés de memória. Dessa forma, é possível que nesta população, o risco de fraturas tenha sido subestimado devido à deficiência na detecção das fraturas pré-existentes.

O presente estudo tem algumas limitações inerentes aos estudos transversais, especialmente no que tange a capacidade de investigar fatores de riscos associados a comportamentos ou hábitos de vida pouco frequentes ou naqueles cuja exposições são dose-dependente. Alguns fatores de risco para osteoporose, tais como tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas e frequência de atividades físicas estão sujeitos a viés de memória dos participantes. Além disso, a quantificação acurada da ingestão de álcool ou de atividades físicas, por exemplo, exigem questionários mais detalhados, o que estava fora do escopo do presente estudo.

A investigação de doenças concomitantes e o uso de medicamentos potencialmente associados com risco de osteoporose, como por exemplo história de artrite e uso de corticoides, foi baseada em autorrelato e na revisão de prontuários. Participantes podem não saber ou não lembrar se tem ou tiveram outros problemas de saúde, além da infecção pelo HIV, bem como o nome dos medicamentos utilizados, distorcendo o risco associado a esses fatores. Para minimizar os erros decorrentes do autorrelato, no presente estudo, foi realizada uma revisão de prontuário. Entretanto, prontuários médicos não são padronizados e geralmente, contêm registro de eventos positivos, sem mencionar eventos que não foram investigados ou aqueles com resultados negativos nos exames complementares.

Apesar das limitações apontadas, o estudo contribui para definir a magnitude do problema nesse cenário sinalizando para necessidade de maior atenção à questão das alterações da densidade mineral óssea em homens portadores de HIV. Além disso aponta a possibilidade de sub-diagnóstico das alterações da densidade mineral óssea em PVHA especialmente em países e baixa e média renda, como o Brasil, onde o acesso ao exame de DXA é restrito.

Conclusão

Concluimos que a frequência de redução da densidade mineral óssea é alta em homens portadores de HIV abaixo dos 70 anos. São necessários estudos de coorte com seguimento prolongado para avaliar o poder de predição do risco de fraturas por fragilidade nessa população. São necessários, também, estudos que avaliem as estratégias de manejo para reduzir fraturas, sobretudo em cenários com recursos limitados.

Tabela 1. Características sociodemográficas e comportamentais de 169 homens portadores de HIV e prevalência de DMO reduzida.

Variável	DMO Reduzida	DMO Normal	p
Idade em anos - Média (DP)			
Intervalo -40 a 72	50,9 (7,8)	47,9 (6,8)	0,01
Etnia^a			
Branco	39 (58,2%)	28 (41,8%)	0,82
Não-Branco	57 (56,4%)	44 (43,6%)	
Escolaridade^a			
Até 8 anos	55 (56,1%)	43 (43,9%)	1,00
Acima de 8 anos	40 (57,1%)	30 (42,9%)	
Último rendimento mensal^b			
Até 2 salários mínimos	62 (59,6%)	42 (40,4%)	0,59
Acima de 2 salários mínimos	33 (54,1%)	28 (45,9%)	
Tabagismo			
Fuma	17 (63,0%)	10 (37%)	0,21
Não fuma	46 (50,5%)	45 (49,5%)	
Ex-fumante	33 (64,7%)	18 (35,3%)	
Bebida alcoólica > 3 unidades de Etanol/dia			
Sim	20 (55,6%)	16 (44,4%)	0,86
Não	76 (57,1%)	57 (42,9%)	
Atividade física (1 vez/última sem.)			
Sim	38 (48,1%)	41 (51,9%)	0,03
Não	58 (64,4%)	32 (35,6%)	
IMC - Média (DP)			
14,85 Kg/m ² a 40,35 Kg/m ²	24,56 (3,80)	26,31 (4,37)	0,01

a= 1 sem informação, b= 3 sem informação. DMO: densidade mineral óssea; IMC: índice de massa corporal. Os valores apresentados, salvo quando descrição diversa, representam percentis. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado; para as variáveis contínuas foi feita comparação de médias usando estatística F. Apresentados aqui os valores de p.

Tabela 2. Características clínicas de 169 homens portadores de HIV e prevalência de DMO reduzida

Característica	DMO Reduzida	DMO Normal	p
Categoria de Exposição ao HIV ^a			
UDI	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0,23
Sexual	56 (43,1%)	74 (56,9%)	
Tempo de diagnóstico de HIV (anos) ^b (Média e DP)			
Dede menos de 1 ano até 30 anos	11,4 (7,0)	9,7 (5,6)	0,09
Carga viral recente ^c			
Detectável	13 (68,4%)	6 (31,6%)	0,39
Indetectável	68 (49,6%)	50 (50,4%)	
CD4 Recente ^d			
Até 200 céls	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0,16
Acima de 200 céls	67 (57,3%)	50 (42,7%)	
Nadir CD4 ^e			
Até 200 céls	40 (58,8%)	28 (41,2%)	1,00
Acima de 200 céls	49 (59,0%)	34 (41,0%)	
Tempo de TARV (anos) ^f (Média e DP)			
1 mês a 20 anos	9,3 (6,4)	7,5 (5,0)	0,06
Uso de Tenofovir ^g			
Sim	60 (65,9%)	31 (34,1%)	0,02
Não	29 (46,8%)	33 (53,2%)	
Tempo de Tenofovir (anos) ^g (Média e DP)			
0 a 12,6 anos	3,1 (3,7)	2,0 (3,0)	0,06
Uso de IP's ^h			
Sim	54 (62,8%)	32 (37,2%)	0,16
Não	35 (51,5%)	33 (48,5%)	
Fratura por qualquer causa			
Sim	39 (62,9%)	23 (37,1%)	0,22
Não	57 (53,3%)	50 (46,7%)	
Fratura por fragilidade			
Sim	4 (44,4%)	5 (55,6%)	0,46
Não	92 (57,5%)	68 (42,5%)	
Exame anti-HCV ⁱ			
Reagente	7 (70%)	3 (30%)	0,45
Não Reagente	73 (57%)	55 (43%)	
Hidroxitamina D ^j			
Reduzida (<30 mg/dL)	21 (61,8%)	13 (38,2%)	0,57
Normal (≥30 mg/dL)	73 (56,2%)	57 (43,8%)	

a= 33 sem informação; b= 1 sem informação; c= 32 sem informação; d= 35 sem informação; e= 18 sem informação; f= 13 sem informação; g= 16 sem informação; h= 15 sem informação; i= 31 sem informação; j= 5 sem informação. DMO: densidade mineral óssea; UDI: usuário de droga injetável; TARV: terapia antirretroviral; IP: inibidores de protease. Os valores apresentados, salvo quando descrição diversa, representam percentis. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado; para as variáveis contínuas foi feita comparação de médias usando estatística F.

Apresentados aqui os valores de p.

Tabela 3. Análise multivariada dos fatores associado à densidade mineral óssea reduzida

Variável	OR (IC 95%)	p
Idade	1,04 (0,98 – 1,11)	0,19
Índice de Massa Corporal	0,87 (0,78 – 0,96)	0,01
Uso de Tenofovir	3,12 (1,32 – 7,38)	0,01
Atividade física (1 vez/última sem.)	0,47 (0,21 – 1,07)	0,07
Uso de Inibidores de Protease	1,37 (0,57– 3,29)	0,48
CD4 recente (até 200 céls.)	1,60 (0,36 – 7,18)	0,54
Tempo de Terapia antirretroviral	1,02 (0,93 – 1,11)	0,66

Referências

1. Unaid (2017) UNAIDS Data 2017. Program HIV/AIDS 1–248 . doi: 978-92-9173-945-5
2. UNAIDS (2015) 90-90-90 Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS. 38
3. Ministério da Saúde do Brasil (2017) Boletim Epidemiológico HIV Aids 2017. HIV Aids Bol Epidemiológico 64
4. Brasil. Ministério da Saúde. (2017) Relatório de Monitoramento Clínico do HIV. Relatório Monit Clínico do HIV Brasília-DF
5. Dieleman JL, Haakenstad A, Micah A, et al (2018) Spending on health and HIV/AIDS: domestic health spending and development assistance in 188 countries, 1995–2015. *Lancet* 391:1799–1829 . doi: 10.1016/S0140-6736(18)30698-6
6. D. C, B. C, M.R. P, et al (2013) Bone disease in the setting of HIV infection: Update and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17:2413–2419
7. Saúde M da (2014) Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde - Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. *Rev Bras Ortop* 45:2359–2381 . doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
8. Gazzola L, Comi L, Savoldi A, et al (2010) Use of the FRAX Equation as First-Line Screening of Bone Metabolism Alteration in the HIV-Infected Population. *J Infect Dis* 202:330–331 . doi: 10.1086/653584
9. Fraser L-A, Langsetmo L, Berger C, et al (2011) Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos. *Osteoporos Int* 22:829–837 . doi: 10.1007/s00198-010-1465-1
10. Matovu FK, Wattanachanya L, Beksinska M, et al (2016) Bone health and HIV in resource-limited settings: A scoping review. *Curr Opin HIV AIDS* 11:306–325 . doi: 10.1097/COH.0000000000000274
11. Pinheiro MDM, Eis SR (2010) Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54:164–170 . doi: 10.1590/S0004-27302010000200012
12. Goh SSL, Lai PSM, Tan ATB, Ponnampalavanar S (2017) Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors. *Osteoporos Int* 29:1–19 . doi: 10.1007/s00198-017-4305-8
13. Brown TT, Qaqish RB (2006) Antiretroviral therapy and the prevalence of

osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 20:2165–2174

14. Mallon PWG (2014) Aging with HIV: osteoporosis and fractures. *Curr Opin HIV AIDS* 9:428–35

15. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al (2011) Increased Risk of Fragility Fractures among HIV Infected Compared to Uninfected Male Veterans. *PLoS One* 6:e17217 . doi: 10.1371/journal.pone.0017217

16. Casado JL, Bañon S, Andrés R, et al (2014) Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *Osteoporos Int* 25:1071–1079

17. Martin A, Moore C, Mallon PWG, et al (2013) Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy. *Aids* 27:2403–2411 . doi: 10.1097/01.aids.0000432534.47217.b4

18. Pérez C, Ceballos ME (2014) [High frequency of hypovitaminosis D and low bone mineral density in a sample of HIV-infected men in Chile]. *Rev Chilena Infectol* 31:44–6 . doi: 10.4067/S0716-10182014000100006

19. Gomes DC, Valadares ALR, de Moraes MJ, et al (2015) Low bone mass in human immunodeficiency virus-infected climacteric women receiving antiretroviral therapy: prevalence and associated factors. *Menopause* 22:224–30 . doi: 10.1097/GME.0000000000000282

20. Chaba DC da S, Soares LR, Pereira RMR, et al (2017) Low bone mineral density among HIV-infected patients in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 59:1–5 . doi: 10.1590/s1678-9946201759089

21. Lima ALLM, Godoy AL, Oliveira PRD, et al (2009) Alterações ortopédicas na AIDS. *Rev Bras Ortop* 44:186–190 . doi: 10.1590/S0102-36162009000300002

22. Pinto Neto LFS, Ragi-Eis S, Vieira NFR, et al (2011) Low Bone Mass Prevalence, Therapy Type, and Clinical Risk Factors in an HIV-Infected Brazilian Population. *J Clin Densitom* 14:434–439 . doi: 10.1016/j.jocd.2011.06.004

23. Carvalho EH De, Gelenske T, Bandeira F, Albuquerque MDFPM De (2010) Bone mineral density in HIV-infected women taking antiretroviral therapy: a systematic review. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54:133–142 . doi: 10.1590/S0004-27302010000200008

24. Brasil. Ministério da Saúde. (2014) Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico Vigitel. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/vigitel/vigteldescr.htm>. Accessed 30 Nov 2015

25. WHO (2003) Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser 921:1–164, back cover
26. Brasil: Ministério da Saúde (2017) Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Protoc Clínico e Diretrizes Ter para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos 416
27. Zerbini C a, Latorre MR, Jaime PC, et al (2000) Bone mineral density in Brazilian men 50 years and older. *Braz J Med Biol Res* 33:1429–35
28. de Menezes Barbosa EGM, de Paula FJA, Machado AA, et al (2013) Impact of antiretroviral therapy on bone metabolism markers in HIV-seropositive patients. *Bone* 57:62–67 . doi: 10.1016/j.bone.2013.07.019
29. Grant PM, Cotter AG (2016) Tenofovir and bone health. *Curr Opin HIV AIDS* 11:326–332 . doi: 10.1097/COH.0000000000000248
30. Moran CA, Neale Weitzmann M, Ofotokun I (2016) The protease inhibitors and HIV-associated bone loss. *Curr Opin HIV AIDS* 11:333–342 . doi: 10.1097/COH.0000000000000260
31. Bedimo R, Maalouf NM, Re V Lo (2016) Hepatitis C virus coinfection as a risk factor for osteoporosis and fracture. *Curr Opin HIV AIDS* 11:285–293 . doi: 10.1097/COH.0000000000000259
32. Mastaglia S (2017) Vitamin D levels and their impact on mineral metabolism in HIV infected patients: an exploratory study. *Clin Cases Miner Bone Metab* 14:18 . doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.018
33. Hileman CO, Overton ET, McComsey GA (2016) Vitamin D and bone loss in HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 11:277–284 . doi: 10.1097/COH.0000000000000272
34. Gonciulea A, Wang R, Althoff KN, et al (2017) An increased rate of fracture occurs a decade earlier in HIV+ compared with HIV-men. *Aids* 31:1435–1443 . doi: 10.1097/QAD.0000000000001493
35. Marshall D, Johnell O, Wedel H (1996) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj* 312:1254–1259 . doi: 10.1136/bmj.312.7041.1254
36. Hoy J, Young B (2016) Do people with HIV infection have a higher risk of fracture compared with those without HIV infection? *Curr Opin HIV AIDS* 11:301–305 . doi: 10.1097/COH.0000000000000249
37. Yin MT, Falutz J (2016) How to predict the risk of fracture in HIV? *Curr Opin HIV AIDS* 11:261–267 . doi: 10.1097/COH.0000000000000273

38. Short CES, Shaw SG, Fisher MJ, et al (2014) Comparison of peripheral forearm DXA and clinical risk factor screening using FRAX® to assess the risk of HIV-associated low bone mass: a cross-sectional study. Arch Osteoporos 9:181 . doi: 10.1007/s11657-014-0181-4

5.2 Artigo 2

Predição de baixa densidade mineral óssea pelo *Osteoporosis Self-Assessment Tool* em homens infectados pelo HIV

Autoras: Clarissa Alencar de Sousa & Marília Dalva Turchi

As pessoas com HIV têm maior risco de sofrer fraturas por fragilidade e em idade mais precoce se comparada à população não infectada. Não existe consenso sobre as estratégias de triagem para redução da densidade mineral óssea nessa população. Objetivos: comparar modelo de predição de osteoporose, tendo como padrão-ouro a densitometria óssea em homens vivendo com HIV. Método: Estudo transversal, população de homens com HIV, acima de 40 anos, em uso de TARV, atendidos em Goiânia-Goiás. Os participantes fizeram investigação da densidade mineral óssea por meio da absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA). Foram aferidos peso e altura para no momento da realização do DXA. Foram calculados os valores de Índice de Massa Corporal (IMC) e também o diagnóstico de osteoporose e osteopenia pelo instrumento *Osteoporosis Self-Assessment Tool* (OST). Foi desenvolvida curva ROC para verificar o poder de predição do OST em relação à baixa massa óssea. Foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia diagnóstica em diferentes pontos de corte para OST. Resultados: 168 homens com idade de 40 a 72 anos foram incluídos no estudo. Quase metade dos indivíduos estava acima do peso ou obeso O instrumento OST apresentou valores de área sob a curva de 0,71 e 0,67 na predição de osteoporose e baixa densidade mineral óssea. O ponto de corte 7 obteve o melhor desempenho na predição de osteoporose. Conclusão: O instrumento OST avaliado no presente estudo mostrou moderado poder de predição em relação à osteoporose e BMDO em homens vivendo com HIV. São necessários mais estudos avaliando utilidade e aplicabilidade de instrumentos de baixo custo que auxiliem na predição da BDMO em pessoas vivendo com HIV.

Palavras-chave: OST, Osteopenia, Osteoporose, Triagem, HIV, Densitometria óssea.

Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG).

Introdução

A terapia antirretroviral potente, preconizada a partir de 1996 possibilitou que pessoas infectadas pelo HIV tivessem menos infecções oportunistas resultando em uma importante redução da morbimortalidade. Em contrapartida, com o aumento da longevidade, tem sido detectado um aumento crescente de doenças crônicas não transmissíveis, muitas vezes em idade mais precoce em comparação com indivíduos não infectados pelo HIV[1].

No rol das doenças associadas ao envelhecimento, as fraturas osteoporóticas contribuem com uma carga elevada de morbidade e custos para os sistemas de saúde, em todo o mundo.[2] Estima-se que pessoas vivendo com HIV apresentem maior risco de desenvolver osteoporose quando comparados com indivíduos não infectados. [3][4]. Fatores de risco para osteoporose tais como tabagismo, sedentarismo, alcoolismo, co-infecção pelo vírus da Hepatite C e doença renal têm sido descritos com maior frequência entre os pacientes HIV positivos, em comparação com não infectados. Além dessas características, há ainda a ação inflamatória crônica do vírus e os efeitos colaterais de alguns antirretrovirais na redução da densidade mineral óssea (DMO). [5].

A identificação de indivíduos que apresentam risco de desenvolver fraturas por fragilidade óssea é importante para estabelecer estratégias de prevenção de fraturas. Intervenções para reduzir fatores potencialmente modificáveis tais como: consumo excessivo de álcool, sedentarismo e deficiências nutricionais, entre outros, são preconizadas independentemente do sexo, idade e status sorológico do HIV. A absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA) é considerada o padrão-ouro para investigação da redução da densidade mineral óssea (DMO). Entretanto, existem controvérsias sobre a eficácia da triagem para a redução da morbidade e da mortalidade associadas com fraturas osteoporóticas, especialmente em homens. [6][7][8] De modo geral, guias e diretrizes preconizam triagem com DXA para homens após os 70 anos. Para aqueles com fatores de risco adicional, incluindo o HIV, a triagem com DXA estaria indicada após os 50 anos. [9][10]

O DXA é considerado um exame de custo elevado em países de baixa e média renda. Entretanto, é nesses países que vive a maior parte dos indivíduos infectados pelo HIV[11]. Com intuito de minimizar custos, vários estudos propuseram a realização de testes simples e baratos como estratégia de triagem para a indicação da densitometria

óssea na população em geral. Dentre esses instrumentos destaca-se o *Osteoporosis Self-Assessment Tool* (OST). O OST foi desenvolvido inicialmente com a finalidade de prever osteoporose em mulheres asiáticas na pós-menopausa[12]. Este método utiliza como parâmetros de cálculo apenas o peso e idade dos participantes e sua aplicabilidade vem sendo estudada em outras populações[13]. Diferentes pontos de corte para OST foram recomendados para triagem em homens.[14][15][16]

O presente estudo tem por objetivo avaliar o desempenho do OST em prever baixa densidade mineral óssea, tendo como padrão de referência o DXA em homens vivendo com HIV e em uso de terapia antirretroviral.

Metodologia

A população de estudo foi composta por homens infectados pelo HIV, com idade maior ou igual a 40 anos, em uso de terapia antirretroviral, atendidos ambulatoriamente na rede pública de saúde, na cidade de Goiânia (1,2 milhões de habitantes) na região centro-oeste do Brasil. O protocolo de estudo foi aprovado por Comitê de Ética e Pesquisa das instituições participantes (HC e HDT) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A densidade mineral óssea do colo do fêmur foi aferida pelo DXA. Todos os exames de DXA foram realizados no mesmo centro radiológico, utilizando o equipamento da Hologic Discovery modelo Wi (S / N 88163). Hologic Inc. Bedford, MA, EUA. Os resultados foram interpretados de acordo com os parâmetros da Organização Mundial de Saúde[2]. Indivíduos com T-escore entre -1 e - 2,5 desvio-padrão (DP) foram classificados como tendo osteopenia e aqueles com T-escore menor ou igual a - 2,5 DP foram categorizados como tendo osteoporose. A presença de osteopenia ou osteoporose foram consideradas como baixa densidade mineral óssea.

O peso e a altura dos participantes foram aferidos no momento da realização do DXA. Calculamos o índice de massa corporal (IMC) e os resultados foram agrupados em quatro categorias: Abaixo do peso ($\leq 18,49 \text{ kgm}^2$), Peso normal ($18,50$ até $24,99 \text{ kgm}^2$), Acima do peso ($25,00$ até $29,99 \text{ kgm}^2$) e Obesidade ($\geq 30,00 \text{ kgm}^2$).[17]

Foi estimado a redução da densidade mineral óssea por meio do instrumento de triagem denominado *Osteoporosis Self-assessment Tool* (OST). Esse instrumento utiliza

peso e idade como parâmetros de predição, de acordo com o cálculo $OST = (\text{peso KG} - \text{idade anos}) \times 0,2$. [12].

Foram construídas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para avaliar o desempenho do índice OST na predição da redução da densidade mineral óssea (T-escore ≤ -1 DP) e na predição de osteoporose (T-escore $\leq -2,5$ DP) tendo como padrão-ouro o DXA. Análises da área abaixo da curva (AUC) objetivaram estabelecer o melhor ponto de corte para predição de osteoporose e de baixa densidade mineral óssea (BDMO). Esse último desfecho, ou seja, BDMO, foi analisado comparando o grupo de indivíduos classificados como brancos em relação ao grupo considerado como não brancos. Calculamos a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia diagnóstica, com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para diferentes pontos de corte do OST. Também calculamos o percentual de falsos positivos e falsos negativos considerando o ponto de corte com melhor desempenho de predição.

O valor de predição do OST foi classificado, de acordo com a AUC, em cinco categorias: perfeito (AUC =1); alto poder de predição (AUC $\geq 0,9$ e $<1,0$); moderado poder de predição (AUC $\geq 0,7$ e $<0,9$); baixo valor de predição (AUC $\geq 0,5$ e $<0,7$) e não preditor (AUC $<0,5$) [18]

A curva ROC e a área abaixo da curva (AUC) com respectivo intervalo de confiança de 95% foram estimadas utilizando o software SPSS versão 22.0. Variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio padrão (DP) ou mediana com intervalos interquartílicos (IIQ). As variáveis qualitativas foram expressas em percentuais. Nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

No total, 168 homens preencheram os critérios de inclusão e realizaram DXA. A proporção de indivíduos com baixa densidade mineral óssea em coluna lombar ou colo de fêmur (T-escore ≤ -1 DP) foi de 57,1% (IC95% 49,6 – 64,5). A idade dos participantes variou de 40 a 72 anos, com mediana de 48 anos e intervalos interquartílicos de 44 e 53 anos. O índice de massa corporal variou de 14,85 a 35,94 kg/m². Aproximadamente metade dos indivíduos estava acima do peso ou era obeso e cerca de 60% foi classificado como não branco. (Tabela 1). Todos estavam em acompanhamento ambulatorial e em uso de terapia antirretroviral (TARV). A média de

tempo de infecção pelo HIV foi de 10,7 anos (DP=6,5 anos). A mediana no tempo de TARV foi de 7 anos (IIQ 4 e 13,7).

Os valores do escore OST variaram entre -2,8 a 14,2 com mediana de 4,8 (IIQ 2,6 e 6,9). A figura 1 apresenta a curva ROC para o desempenho do OST como preditor de baixa densidade mineral óssea (T-escore $\leq$ 1 DP). A área sob a curva foi de 0,67 (IC95% 0,59 – 0,75), resultando em baixo a moderado poder de predição. A análise do desempenho do OST, estratificada pela cor dos participantes, não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre brancos e não brancos: AUC brancos: 0,76 (IC95% 0,64 – 0,87) e AUC não-brancos: 0,62 (IC95% 0,50 – 0,74).

Os valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia diagnóstica, considerando o desempenho do OST na predição de baixa densidade mineral óssea, para diferentes pontos de corte são descritos na tabela 2. O ponto de corte 7,0 foi o que apresentou melhor precisão de diagnóstico (64,3%), com sensibilidade de 86,5% e especificidade de 34,7%. obteve VPP de 63,8% e VPN 65,8%. Adotando o ponto de corte igual a 7 seriam identificados 28% de falsos positivos e 7% de falsos negativos. Pontos de corte superiores a este mostraram pouco ganho de sensibilidade com grande perda da especificidade. No ponto de corte 8,0, a acurácia diagnóstica foi de 60,1%. Já o ponto de corte 5, alcançou 63,5% de sensibilidade e 59,7% de especificidade, com precisão de diagnóstico de 61,9%. Este ponto de corte obteve o VPP de 67,8% e VPN de 55,1%. O ponto de corte 6 mostrou valores intermediários aos já citados com sensibilidade de 76%, especificidade de 47,2%, VPP 65,8% e VPN 59,6%, com precisão de diagnóstico de 63,7%. Os pontos de corte 3,0 e 4,0 obtiveram precisão de diagnóstico inferior a 60%.

A figura 2 apresenta a curva ROC para o desempenho do OST como preditor de osteoporose (T-escore $\leq$ - 2,5 DP). A área sob a curva foi de 0,71 (IC95% 0,60-0,81), resultando em poder de predição de baixo a moderado. Os valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e precisão de diagnóstico, considerando o desempenho do OST na predição de osteoporose, para diferentes pontos de corte estão descritos na tabela 3. O ponto de corte 3 apresentou a melhor precisão diagnóstica (72,6%), porém com baixa sensibilidade (51,8%). Considerando como ponto de corte OST=6, a sensibilidade seria de 88,9%, especificidade de 38,3%, VPP de 21,6%, VPN 94,8% e acurácia diagnóstica de 46,4%. Nesse ponto de corte seriam diagnosticados 52% de falsos positivos e 1,8% de falsos negativos.

Discussão

A estratégia de triagem utilizando o escore OST apresentou baixo a moderado poder para prever redução da densidade mineral óssea em homens vivendo com HIV, tendo como padrão-ouro o DXA. OST apresentou baixo valor de predição positivo (VPP) para osteoporose e um VPP mais alto para detecção de densidade mineral óssea reduzida. Destacamos que o desempenho do OST, no presente estudo, foi avaliado em uma população de adultos em idade precoce, com alta prevalência de densidade mineral óssea reduzida, sobrepeso e obesidade. É um cenário preocupante em que pesem os problemas associados aos fatores elencados.

De acordo com os parâmetros do OST, baixo peso e maior idade aumentam a probabilidade de ser feito o diagnóstico de redução da densidade mineral óssea. Quanto menor o valor de OST maior a probabilidade de osteoporose. Os atributos do instrumento apresentam valores variados a depender do ponto de corte adotado. Estabelecer um ponto de corte único para o instrumento avaliado não parece possível, uma vez que as características de peso e idade podem variar amplamente a depender da população em estudo. Dentre os participantes dessa pesquisa, metade estava acima do peso ou obeso, o que explica pontos de corte maiores serem mais sensíveis.

Esse escore foi inicialmente proposto para prever osteoporose em mulheres asiáticas na pós-menopausa, população em que sobrepeso ou obesidade não são eventos frequentes. Para esse grupo, o OST com ponto de corte < -1 mostrou ser um bom preditor de osteoporose [12]. No presente estudo, o melhor desempenho do instrumento, considerando a AUC, foi de 6 para osteoporose e 7 para baixa densidade mineral óssea. Em estudos conduzidos em populações masculinas, os pontos de corte para OST apresentaram ampla variação desde -1 até 6.[19][20]

Dois estudos que avaliaram o mesmo instrumento em homens acima de 50 anos e em homens portadores de HIV encontraram boa sensibilidade e baixa especificidade, com pontos de corte 6 e 5 respectivamente. [6][15]

Um estudo abordando custo-efetividade da triagem para osteoporose em homens acima de 50 anos apontou que o OST pode ser custo-efetivo em cenários de recursos limitados como o Brasil e demais países da América Latina.[8].No presente estudo, nos pontos de corte com maior sensibilidade, a acurácia diagnóstica foi inferior a 50% na predição de osteoporose e esteve em torno de 60% na predição de baixa DMO. No

ponto de corte 3,0 observamos alto VPP do instrumento em prever baixa DMO e alta acurácia diagnóstica nesse ponto de corte quando o OST foi utilizado para prever Osteoporose. É necessário um olhar cuidadoso para cada cenário em que se pretende utilizar o instrumento (na prática clínica ou na saúde pública por exemplo). Mesmo não sendo útil como ferramenta de triagem universal, pode auxiliar em ocasiões em que os recursos são limitados sem outras estratégias disponíveis. Há que se definir o que é desejável do instrumento em cada situação. Quando é preferível optar por maior sensibilidade ou por VPP mais alto? Esses resultados não são capazes de recomendar o teste para ser usado isoladamente como triagem para essas alterações da DMO em HIV.

Em nosso trabalho, o OST foi avaliado também no intuito de prever redução da densidade mineral óssea e não só osteoporose, uma vez que já está descrito que quase metade das fraturas aos pequenos traumas ocorre na fase de osteopenia[9]. A população do estudo é de homens relativamente jovens, para os quais não é recomendada na maioria dos guias de manejo a realização do DXA. A busca por instrumentos baratos e de fácil aplicação visa discriminar nessa população quando da real necessidade da realização do exame de imagem. Vale salientar que as pessoas vivendo com HIV sofrem os efeitos do envelhecimento em idade mais precoce e que as fraturas advindas de redução da DMO representam altos custos para os sistemas de saúde, além de sofrimento para os indivíduos e perda de autonomia.

Que tenhamos conhecimento, este é o primeiro estudo utilizando o instrumento OST para abordagem da redução da DMO em PVHA no Brasil. De modo geral, são poucos os estudos desenvolvidos na América Latina, comparado a outras regiões, abordando a saúde óssea em PVHA.

Globalmente, em especial nos países em desenvolvimento, o acesso a triagem para redução da densidade mineral óssea pelo DXA não é universal para as PVHA [21][7]. Neste contexto, fazem-se ainda mais necessárias estratégias de triagem práticas que auxiliem no diagnóstico precoce de alterações ósseas, afim de prevenir as fraturas nessa população. É possível que o OST isoladamente não tenha o desempenho necessário para ser usado como teste de triagem. No entanto, pode ser uma ferramenta útil, de fácil utilização e baixo custo quando associado a outras metodologias (como FRAX ou ultrassom de calcâneo) na abordagem de saúde óssea num cenário de recursos limitados, onde o DXA não está acessível. Mais estudos são necessários afim de avaliar a combinação de estratégias de triagem que sejam custo-efetivas. [14][8].

Este estudo possui algumas limitações. Devido ao pequeno número amostral não é possível definir com clareza sua aplicabilidade na população estudada. Para validação do instrumento em pessoas vivendo com HIV seria necessário estudo com maior número de pessoas. A idade dos participantes do presente estudo é inferior à média da maioria das populações dos estudos que investigaram o mesmo instrumento. Nesse sentido, não é possível comparações mais detalhadas com resultados de estudos prévios.

Conclusão

O instrumento OST avaliado no presente estudo mostrou baixo a moderado poder de predição em relação à osteoporose e BDMO em homens com HIV. Para viabilidade da ferramenta nessa população é preciso fazer ajustes no escore que atendam às características específicas da população que vive com HIV. São necessários mais estudos avaliando utilidade e aplicabilidade de instrumentos de baixo custo que auxiliem na triagem para redução da DMO nesse grupo específico. Especificamente em homens há que se atentar para adotar estratégias de triagem em idade mais precoce.

Tabela 1. Características de 168 homens portadores de HIV	
Variável	N(%)
Idade em anos	
40 a 60	154 (91,7)
61 a 72	14 (8,3)
Média (DP)	49,6 (7,5)
Etnia	
Branco	66 (39,3)
Não-Branco	102 (60,7)
Tempo de Infecção HIV (0 a 30 anos)	
Média (DP)	10,7 (6,5)
Mediana (IIQ)	10 (6 – 15)
Tempo de TARV (0 a 20 anos)	
Média (DP)	8,6 (5,9)
Mediana (IIQ)	7,0 (4,0 – 13,7)
Índice de Massa Corporal kg/m²	
Abaixo do peso ($\leq 18,49$ kgm ²)	7 (4,2)
Peso normal (18,50 até 24,99 kgm ²)	79 (47)
Acima do peso (25,00 até 29,99 kgm ²)	60 (35,7)
Obesidade ($\geq 30,00$ kgm ²)	22 (13,1)
Média (DP)	25,2 (4,0)
Mediana (IIQ)	25,9 (22,9-27,7)

Os valores apresentados, salvo quando descrição diversa, representam percentis. DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartilico

Tabela 2. Desempenho do *Osteoporosis Self Assessment Tool* (OST) em prever baixa DMO com diferentes pontos de corte

Ponto de Corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia diagnóstica
3,0	34,5% (27,5-46,4)	83,3% (73,1-90,2)	74,5% (60,5-84,7)	49,6% (40,8-58,4)	56,5% (49-63,1)
4,0	46,9% (37,2-56,8)	69,4% (58-78,9)	67,2% (55,3-77,2)	49,5% (39,9-59,1)	56,5% (49-63,1)
5,0	63,5% (53,6-72,5)	59,7% (48,2-70,3)	67,8% (57,6-76,5)	55,1% (44,1-65,7)	61,9% (54,4-68,9)
6,0	76,0% (66,6-83,5)	47,2% (36,1-58,6)	65,8% (56,5-73,9)	59,6% (46,7-71,4)	63,7% (56,2-70,6)
7,0	86,5% (78,2- 91,9)	34,7% (24,7- 46,2)	63,8% (55,3-71,6)	65,8% (49,9-78,8)	64,3% (56,8-71,1)
8,0	88,5% (80,6-93,5)	22,2% (14,2-33,1)	60,3% (52,0-68,0)	59,3% (40,7-75,5)	60,1% (52,6-67,2)

DMO: densidade mineral óssea; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Tabela 3. Desempenho do *Osteoporosis Self Assessment Tool* (OST) em prever Osteoporose com diferentes pontos de corte

Ponto de Corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia diagnóstica
3,0	51,8% (34,0-69,2)	76,6% (69,2-82,9)	29,8% (18,6-44,0)	89,3% (82,5-93,6)	72,6% (65,4-78,8)
4,0	59,3% (40,7-75,5)	63,8% (55,6-71,3)	23,9% (15,3-35,3)	89,1% (81,5-93,8)	63,1% (55,6-70,0)
5,0	74,1% (55,3-86,8)	50,3% (42,2-58,5)	22,2% (14,5-31,8)	91,0% (82,6-95,6)	54,2% (46,6-61,5)
6,0	88,9% (71,9-96,1)	38,3% (30,7-46,5)	21,6% (15,0-30,2)	94,8% (85,6-98,2)	46,4% (39,0-54,0)
7,0	96,3% (81,7-99,3)	26,2% (19,7-34,1)	20% (14,0-27,7)	97,4% (86,5-99,5)	37,5% (30,5- 45,0)
8,0	96,3% (81,7-99,3)	18,4% (12,9-26,5)	18,4 (12,9-26,5)	96,3% (81,7-99,3)	30,9% (24,4-38,3)

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

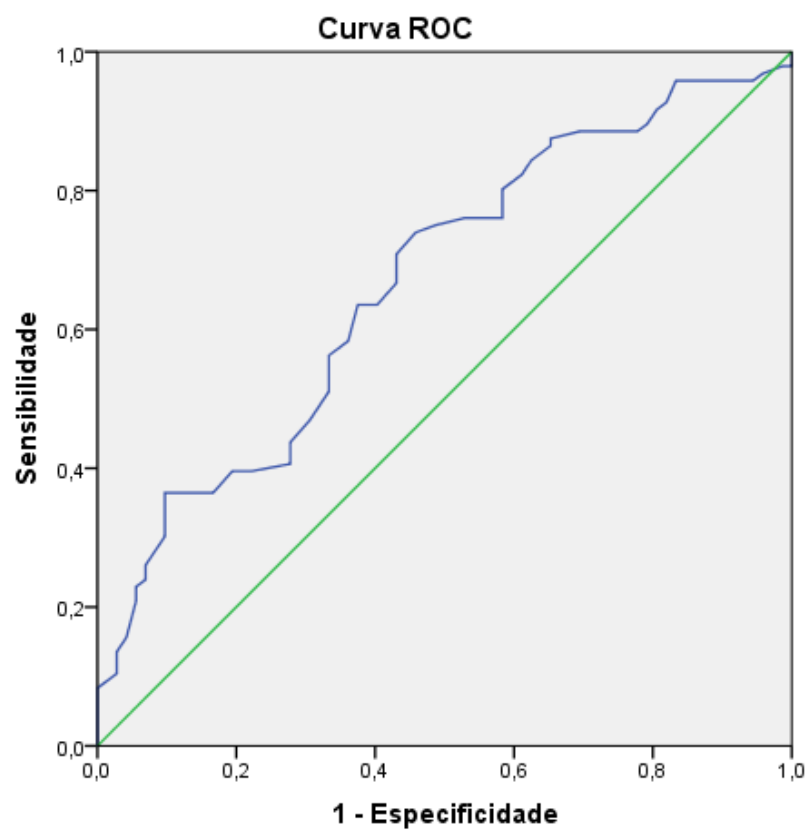


Figura 1. Curva ROC desempenho do instrumento OST em predizer densidade mineral óssea reduzida. AUC=0,67 (IC95% 0,59-0,75)

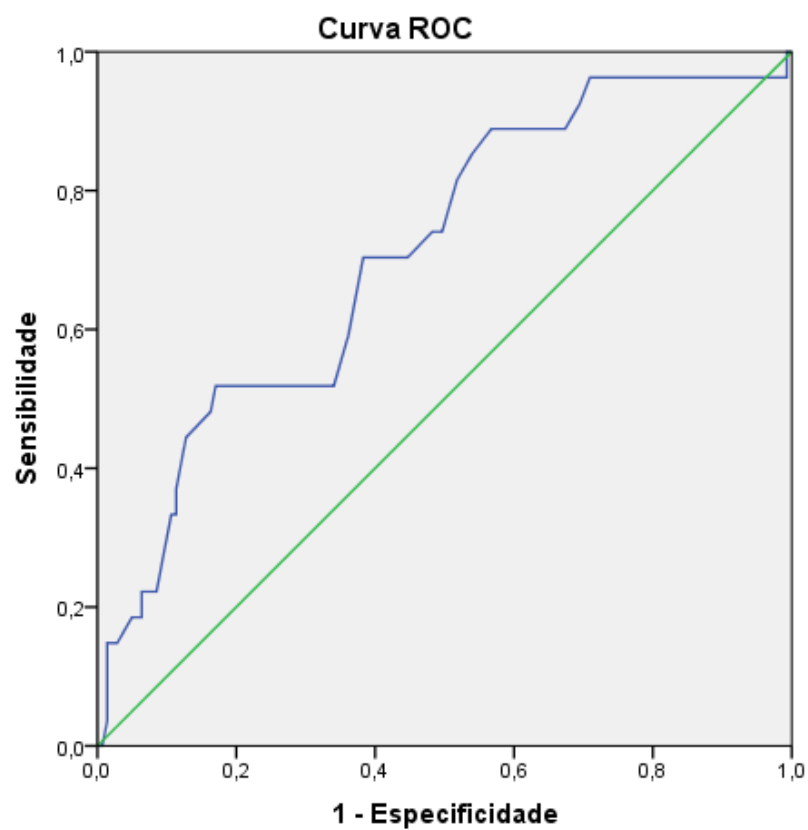


Figura 2. Curva ROC desempenho do instrumento OST em predizer Osteoporose.
AUC=0,71 (IC95% 0,60-0,81)

Referências

1. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (2008) Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372:293–299 . doi: 10.1016/S0140-6736(08)61113-7
2. WHO (2003) Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser 921:1–164, back cover
3. Brown TT, Qaqish RB (2006) Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 20:2165–2174
4. Goh SSL, Lai PSM, Tan ATB, Ponnampalavanar S (2017) Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors. *Osteoporos Int* 29:1–19 . doi: 10.1007/s00198-017-4305-8
5. Casado JL, Bañon S, Andrés R, et al (2014) Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *Osteoporos Int* 25:1071–1079
6. Albright P, Du P, Haas RE, Pugh LC (2014) Evidence-based Screening for Low Bone Mineral Density in HIV-infected Men. *J Assoc Nurses AIDS Care* 25:532–540 . doi: 10.1016/j.jana.2014.03.006
7. Matovu FK, Wattanachanya L, Beksinska M, et al (2016) Bone health and HIV in resource-limited settings: A scoping review. *Curr Opin HIV AIDS* 11:306–325 . doi: 10.1097/COH.0000000000000274
8. Nayak S, Greenspan SL (2016) Cost-Effectiveness of Osteoporosis Screening Strategies for Men. *J Bone Miner Res* 31:1189–1199 . doi: 10.1002/jbmr.2784
9. Saúde M da (2014) Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde - Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. *Rev Bras Ortop* 45:2359–2381 . doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
10. Brasil: Ministério da Saúde (2017) Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. *Protoc Clínico e Diretrizes Ter para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos* 416

11. Unaid (2017) UNAIDS Data 2017. Program HIV/AIDS 1–248 . doi: 978-92-9173-945-5
12. Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, et al (2001) A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int* 12:699–705
13. Subramaniam S, Ima-Nirwana S, Chin K-Y (2018) Performance of Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST) in Predicting Osteoporosis—A Review. *Int J Environ Res Public Health* 15:1445 . doi: 10.3390/ijerph15071445
14. Nayak S, Edwards DL, Saleh AA, Greenspan SL (2015) Systematic review and meta-analysis of the performance of clinical risk assessment instruments for screening for osteoporosis or low bone density. *Osteoporos Int* 26:1543–1554 . doi: 10.1007/s00198-015-3025-1
15. Richards JS, Lazzari AA, Teves Qualler DA, et al (2014) Validation of the osteoporosis self-assessment tool in US male veterans. *J Clin Densitom* 17:32–37 . doi: 10.1016/j.jocd.2013.02.004
16. Adler RA, Tran MT, Petkov VI (2003) Performance of the Osteoporosis Self-assessment Screening Tool for Osteoporosis in American Men. *Mayo Clin Proc* 78:723–727 . doi: 10.4065/78.6.723
17. World Health Organization (2000) Obesity:preventing and managing the global epidemic. *World Heal Organ - Tech Rep Ser* 1–268 . doi: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3
18. Zhang X, Lin J, Yang Y, et al (2018) Comparison of three tools for predicting primary osteoporosis in an elderly male population in beijing: A cross-sectional study. *Clin Interv Aging* 13:201–209 . doi: 10.2147/CIA.S145741
19. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, et al (2008) Screening for Osteoporosis in Men: A Systematic Review for an American College of Physicians Guideline. *Ann Intern Med* 148:685 . doi: 10.7326/0003-4819-148-9-200805060-00009
20. Ito K, Hollenberg JP, Charlson ME (2009) Using the osteoporosis self-assessment tool for referring older men for bone densitometry: A decision analysis. *J Am Geriatr Soc* 57:218–224 . doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02110.x
21. Alvarez E, Belloso WH, Boyd MA, et al (2016) Which HIV patients should be

screened for osteoporosis: An international perspective. *Curr Opin HIV AIDS* 11:268–276 . doi: 10.1097/COH.0000000000000269

6. DISCUSSÃO

O estudo evidenciou elevada prevalência de densidade mineral óssea reduzida na população de homens portadores de HIV. Resultado de outro estudo realizado com homens soropositivos no Brasil encontrou prevalência de 32 % (IC95% 20,8 – 45,8), resultado inferior ao encontrado no presente estudo. É possível que a diferença se deva principalmente à maior idade dos participantes deste estudo do que daquele. Além disso, os estudos também diferiram quanto aos objetivos da investigação, uma vez que o trabalho de 2013 abordou especificamente os efeitos da TARV na densidade mineral óssea. Como os estudos também diferem nos fatores de risco investigados, a comparação de resultados é limitada, (DE MENEZES BARBOSA et al., 2013). Comparando-se à população em geral (não infectados pelo HIV), a prevalência de osteopenia e osteoporose foi semelhante (TANAKA et al., 2001). Nesse sentido, vale salientar que as pesquisas com foco em alterações ósseas geralmente abordam populações de idosos ou mulheres na pós-menopausa. Considerando a idade isoladamente, seria esperado uma menor prevalência de osteoporose nesse grupo de homens, relativamente jovens para osteoporose. Entretanto, o longo tempo de infecção pelo HIV, o perfil de imunodepressão e o uso de antirretrovirais são fatores que podem ter contribuído para a alta prevalência de osteoporose na população estudada, em comparação com estudos que avaliaram homens não infectados pelo HIV, no Brasil (ZERBINI et al., 2000). Os achados do nosso estudo vão ao encontro do evidenciado na literatura que indica mais uma vez que os portadores de HIV estão apresentando sinais de envelhecimento em idade mais precoce do que a população não infectada.

Estudo publicado em 2017 reforça a necessidade de triagem para osteoporose a partir dos 50 anos em PVHA. A infecção pelo HIV incrementa o efeito do envelhecimento em relação ao risco de fraturas quando comparado aos não infectados pelo vírus (GONCIULEA et al., 2017). Nesse contexto, a alta prevalência de alterações da densidade mineral óssea encontradas neste trabalho confirmam a necessidade de abordagem precoce da saúde óssea na população vivendo com HIV/aids.

Os fatores que estiveram relacionados com a baixa massa óssea neste estudo foram o uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) e IMC. O TDF, um dos medicamentos constantes no esquema inicial preconizado pelo Ministério da Saúde para início do tratamento antirretroviral, esteve associado à redução da densidade mineral

óssea, corroborando estudos prévios em que esta associação já foi confirmada (GRANT e COTTER, 2016). Desde o ano de 2012 o TDF está indicado para todos os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV iniciando tratamento antirretroviral. Os dados já sabidos da literatura e confirmados neste estudo, sinalizam para necessidade de atenção em relação à saúde óssea dos indivíduos em uso deste medicamento. É possível que, no Brasil, vejamos um crescente número de pessoas, não só PVHA com alterações da densidade mineral óssea decorrente da larga utilização do TDF, uma vez que este medicamento também está incluso no esquema profilático pré-exposição já disponibilizado no país (PrEP). Além disso, num futuro próximo, é provável que os efeitos do uso do medicamento em longo prazo estejam cada vez mais presentes, sobretudo em homens jovens que são parte expressiva do número de novas infecções. (UNAIDS, 2017).

Afim de minimizar os eventos adversos relacionados à TARV, foi desenvolvida em anos recentes uma outra pró-droga do Tenofovir, denominada Tenofovir alafenamida. Este novo fármaco, de acordo com alguns estudos, apresenta o mesmo perfil de eficácia do TDF, sem os efeitos colaterais deste na função renal e perda óssea. Há afirmativas de que o tenofovir alafenamida é mais seguro e igualmente eficaz na supressão viral do HIV (GRANT e COTTER, 2016; HILL et al., 2018). No entanto, o custo dessa nova droga é muito superior ao já amplamente utilizado TDF. Para sua disponibilização nos sistemas públicos de saúde seriam necessários grandes investimentos governamentais e robustos estudos na área de farmacoeconomia para investigar a viabilidade da adoção do novo tratamento, sobretudo em países com menos recursos.

Em relação aos outros medicamentos constantes nos esquemas da TARV, os inibidores de protease também aparecem na literatura associados à redução da densidade mineral óssea (MORAN et al., 2016). No entanto, ainda há controvérsias a respeito desses achados, pois em alguns estudos não foi evidenciada a associação entre o uso dessa classe de medicamentos com a perda de massa óssea, mesmo que permaneça a associação do uso de TARV (independente da classe do medicamento, especialmente no início do tratamento antirretroviral). (DE MENEZES BARBOSA et al., 2013; HANSEN et al., 2011; KINAI et al., 2014). Aparentemente o uso de IPs tem um papel relevante na perda óssea, juntamente com demais fatores presentes na infecção pelo HIV. No presente estudo não foi evidenciada associação entre o uso de IPs e redução da DMO, é possível que o tamanho amostral não tenha sido suficiente

para detectar tal situação. No Brasil, não está preconizado o uso de IPs nos esquemas iniciais do tratamento antirretroviral. Com a introdução do inibidor de integrase Dolutegravir (com boa supressão viral, comodidade posológica e menos efeitos colaterais) no primeiro esquema de TARV adotado a partir de 2017, é possível que observemos uma redução do número de usuários de IPs nos próximos anos no país.

Globalmente, em especial nos países em desenvolvimento, o acesso ao screening para osteoporose pelo DXA não é universal para as PVHA (ALVAREZ et al., 2016; MATOVU et al., 2016). Neste contexto, fazem-se ainda mais necessárias estratégias de triagem práticas que auxiliem no diagnóstico precoce de alterações ósseas, a fim de prevenir as fraturas por fragilidade nessa população. O instrumento OST avaliado no presente estudo apresentou acurácia diagnóstica variada de acordo com os pontos de corte adotados. É possível que o OST isoladamente não tenha o desempenho necessário para ser usado como teste de screening. No entanto, pode ser uma ferramenta útil, de fácil utilização e baixo custo quando associado a outras metodologias (como FRAX ou ultrassom de calcâneo) na abordagem de saúde óssea num cenário de recursos limitados, onde o DXA não está acessível. Mais estudos são necessários a fim de avaliar a combinação de estratégias de triagem que sejam custo-efetivas. (NAYAK et al., 2015; NAYAK e GREENSPAN, 2016). Especificamente em homens vivendo com HIV/aids há que se atentar para adotar estratégias de triagem em idade mais precoce.

Em relação à predição do risco de fraturas pelo FRAX, 99% dos indivíduos obteve risco inferior a 20%. Alguns estudos utilizam o FRAX para acessar a redução da densidade óssea em pessoas vivendo com HIV e discutem a sua aplicabilidade e utilidade enquanto instrumento de screening em cenários em que o acesso ao exame de DXA não está disponível. Isoladamente o FRAX não parece ser bom preditor de alterações ósseas, uma vez que acessa somente os fatores de risco clássicos para fraturas, não contemplando aqueles relacionados ao HIV como o uso e classe dos medicamentos antirretrovirais, (ALBRIGHT et al., 2014; CALMY et al., 2009; GAZZOLA et al., 2010) embora já esteja estabelecido na literatura que os indivíduos portadores de HIV têm maior probabilidade de desenvolver osteopenia e osteoporose e consequentemente, fraturas por fragilidade óssea (WOMACK et al., 2011). Em nosso estudo, foi alta a prevalência de osteopenia, havendo relatos na literatura de que cerca de metade das fraturas ocorre nessa fase e não na osteoporose. No entanto, a grande maioria dos indivíduos obteve baixa porcentagem de risco aferido por esse instrumento.

O FRAX não parece ter boa sensibilidade para discriminar este risco em PVHA (HOY e YOUNG, 2016; SHORT et al., 2014; YIN e FALUTZ, 2016).

No Brasil, as recomendações para triagem de alterações ósseas em PVHA estabelecem a utilização do FRAX com a sinalização de osteoporose secundária (devida a infecção pelo HIV). As recomendações de manejo e tratamento são as mesmas para a população geral (BRASIL: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Como mencionado, neste e em alguns outros estudos, o FRAX não se mostrou com boa sensibilidade para detectar alterações ósseas na população de estudo. No entanto, há que se mencionar que a existência de fraturas prévias tem grande relevância no resultado da estimativa do risco de fratura. Neste estudo não foi realizado o diagnóstico de fraturas assintomáticas pelo exame de raios-X e, além disso, o histórico de fraturas (pessoal e familiar) foi obtido através do autorrelato, que está sujeito ao viés de memória. Dessa forma, é possível que nesta população, o risco de fraturas tenha sido subestimado devido à deficiência na detecção das fraturas pré-existentes.

O presente estudo tem algumas limitações, especialmente no que tange ao poder de detecção de fatores de risco para alterações da densidade mineral óssea em homens vivendo com HIV/aids devido ao pequeno número da amostra. Há que se discutir a representatividade da mesma, embora tenha sido realizado cálculo amostral, alguns dos fatores de risco já evidenciados na literatura não foram achados neste trabalho, provavelmente devido à ausência de grupo controle. Possivelmente o estudo não teve poder para acessar algumas associações existentes nesses casos. Muitas informações aqui coletadas são provenientes do autorrelato dos sujeitos da pesquisa, o que pode acarretar viés de memória. Além disso, os dados coletados dos prontuários médicos foram prejudicados pela ausência de informações, inerentes à utilização de dados secundários.

A investigação de doenças concomitantes e o uso de medicamentos potencialmente associados com risco de osteoporose, como por exemplo história de artrite e uso de corticoides, foi baseada em auto relato e na revisão de prontuários. Participantes podem não saber ou não lembrar se tem ou tiveram outros problemas de saúde, além da infecção pelo HIV, bem como o nome dos medicamentos utilizados, distorcendo o risco associado a esses fatores. Para minimizar os erros decorrentes do auto relato, no presente estudo, foi realizada uma revisão de prontuário. Entretanto, prontuários médicos não são padronizados e geralmente, contém registro de eventos

positivos, sem mencionar eventos que não foram investigados ou aqueles com resultados negativos nos exames complementares.

A comparação dos resultados aqui obtidos com outros estudos em população semelhante é limitada uma vez que são escassos os estudos com esta temática realizados no Brasil, bem como em outros países de baixa e média renda. No cenário brasileiro, de amplo acesso à TARV, de contingente expressivo de pessoas com HIV e com marcadas diferenças regionais, são necessários mais estudos abordando as questões de doenças metabólicas degenerativas, inclusive além das alterações ósseas, nessa população. Nesse sentido, o estudo contribui para definir a magnitude do problema nesse cenário, bem como sinaliza para necessidade de maior atenção à questão das alterações da densidade mineral óssea em homens portadores de HIV, além de apontar estratégias de screening que podem ser adotadas para esta população no contexto do SUS.

7. CONCLUSÕES

Concluimos que é alta a frequência de redução da densidade mineral óssea em homens portadores de HIV abaixo dos 70 anos. O instrumento de triagem de baixo custo e de fácil aplicação testado no estudo teve moderado poder de predição. Mais estudos devem avaliar sua utilidade se combinado a outros métodos. Há necessidade de estudos de coorte para avaliar o poder de predição do risco de fraturas osteoporóticas nessa população, bem como mais estudos que avaliem as estratégias de manejo para reduzir fraturas osteoporóticas em PVHA, sobretudo em cenários com recursos limitados.

8.REFERÊNCIAS

ALBRIGHT, Patsi e colab. **Evidence-based Screening for Low Bone Mineral Density in HIV-infected Men.** *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, v. 25, n. 6, p. 532–540, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2014.03.006>>.

ALVAREZ, Elena e colab. **Which HIV patients should be screened for osteoporosis: An international perspective.** *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 11, n. 3, p. 268–276, 2016.

BRASIL: MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos.** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em adultos, p. 416, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório de Monitoramento Clínico do HIV.** Relatório de Monitoramento Clínico do HIV, p. Brasília-DF, 2017.

BROWN, Todd T e QAQISH, Roula B. **Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review.** *AIDS (London, England)*, v. 20, n. 17, p. 2165–2174, 2006.

CALMY, Alexandra e colab. **Low Bone Mineral Density, Renal Dysfunction, and Fracture Risk in HIV Infection: A Cross-Sectional Study.** *The Journal of Infectious Diseases*, v. 200, n. 11, p. 1746–1754, 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/644785>>.

CARVALHO, Erico Higino De e colab. **Bone mineral density in HIV-infected women taking antiretroviral therapy: a systematic review.** *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, v. 54, n. 2, p. 133–142, 2010.

CASADO, J. L. e colab. **Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients.** *Osteoporosis International*, v. 25, n. 3, p. 1071–1079, 2014.

CHABA, Daniela Cardeal da Silva e colab. **Low bone mineral density among HIV-infected patients in Brazil.** *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 59, n. May 2016, p. 1–5, 21 Dez 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652017005000253&lng=en&tlng=en>.

CHEN, Sy Jou e colab. **Comparisons of Different Screening Tools for Identifying**

Fracture/Osteoporosis Risk among Community-Dwelling Older People. *Medicine* (United States), v. 95, n. 20, p. 1–10, 2016.

D., Castronuovo e colab. **Bone disease in the setting of HIV infection: Update and review of the literature.** *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 17, n. 18, p. 2413–2419, 2013. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L370139551>>.

DE MENEZES BARBOSA, Erika Grasiela Marques e colab. **Impact of antiretroviral therapy on bone metabolism markers in HIV-seropositive patients.** *Bone*, v. 57, n. 1, p. 62–67, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.07.019>>.

DIELEMAN, Joseph L. e colab. **Spending on health and HIV/AIDS: domestic health spending and development assistance in 188 countries, 1995–2015.** *The Lancet*, v. 391, n. 10132, p. 1799–1829, 2018.

ESPALLARGUES, M. e colab. **Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: A systematic review of the literature.** *Osteoporosis International*, v. 12, n. 10, p. 811–822, 2001.

GAZZOLA, L e colab. **Use of the FRAX Equation as First-Line Screening of Bone Metabolism Alteration in the HIV-Infected Population.** *The Journal of Infectious Diseases*, v. 202, n. 2, p. 330–331, 15 Jul 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/653584>>.

GOH, S S L e colab. **Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected individuals: a meta-analysis of its prevalence and risk factors.** *Osteoporosis International*, v. 29, n. 3, p. 1–19, 2017. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85034590876&doi=10.1007%2Fs00198-017-4305-8&partnerID=40&md5=4192645035696a39dcbfcd7bc497d8af>>.

GOMES, Debora C. e colab. **Low bone mass in human immunodeficiency virus-infected climacteric women receiving antiretroviral therapy: prevalence and associated factors.** *Menopause* (New York, N.Y.), v. 22, n. 2, p. 224–30, 2015. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042192-201502000-00016%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003619>>.

GONCIULEA, Anda e colab. **An increased rate of fracture occurs a decade earlier in HIV+ compared with HIV-men.** *Aids*, v. 31, n. 10, p. 1435–1443, 2017.

GRANT, Philip M. e colab. **Low baseline CD4+count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation.** Clinical Infectious Diseases, v. 57, n. 10, p. 1483–1488, 2013.

GRANT, Philip M. e COTTER, Aoife G. **Tenofovir and bone health.** Current Opinion in HIV and AIDS, v. 11, n. 3, p. 326–332, 2016.

HANSEN, A. B. e colab. **Bone mineral density changes in protease inhibitor-sparing vs. nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy: Data from a randomized trial.** HIV Medicine, v. 12, n. 3, p. 157–165, 2011.

HILL, Andrew e colab. **Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety?** Journal of virus eradication, v. 4, n. 2, p. 72–79, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29682298>%0A<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5892670>>.

HOY, Jennifer e YOUNG, Benjamin. **Do people with HIV infection have a higher risk of fracture compared with those without HIV infection?** Current Opinion in HIV and AIDS, v. 11, n. 3, p. 301–305, Maio 2016. Disponível em: <<http://insights.ovid.com/crossref?an=01222929-201605000-00009>>.

ILHA, Thales A. S. H. e colab. **HIV and Vertebral Fractures: a Systematic Review and Metanalysis.** Scientific Reports, v. 8, n. 1, p. 7838, 2018. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41598-018-26312-9>>.

KINAI, Ei e colab. **Long-Term Use of Protease Inhibitors Is Associated with Bone Mineral Density Loss.** AIDS Research and Human Retroviruses, v. 30, n. 6, p. 553–559, 2014. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.2013.0252>>.

KOH, L K e colab. **A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis.** Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, v. 12, n. 8, p. 699–705, 2001.

LESLIE, W. D. e colab. **A comparative study of using non-hip bone density inputs with FRAX??** Osteoporosis International, v. 23, n. 3, p. 853–860, 2012.

MACHADO, P. e COUTINHO, M. e DA SILVA, J. A P. **Selecting men for bone densitometry: Performance of osteoporosis risk assessment tools in Portuguese men.** Osteoporosis International, v. 21, n. 6, p. 977–983, 2010.

MALLON, Patrick W G. **Aging with HIV: osteoporosis and fractures**. Current opinion in HIV and AIDS, v. 9, n. 4, p. 428–35, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24871090>>.

MATOVU, Flavia Kiweewa e colab. **Bone health and HIV in resource-limited settings: A scoping review**. Current Opinion in HIV and AIDS, v. 11, n. 3, p. 306–325, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Boletim Epidemiológico HIV Aids 2017**. HIV Aids Boletim Epidemiológico, p. 64, 2017.

MOAYYERI, A. e colab. **Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis**. Osteoporosis International, v. 23, n. 1, p. 143–153, 27 Jan 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00198-011-1817-5>>.

MORAN, Caitlin A. e NEALE WEITZMANN, M. e OFOTOKUN, Ighovwerha. **The protease inhibitors and HIV-associated bone loss**. Current Opinion in HIV and AIDS, v. 11, n. 3, p. 333–342, 2016.

NAYAK, S. e colab. **Systematic review and meta-analysis of the performance of clinical risk assessment instruments for screening for osteoporosis or low bone density**. Osteoporosis International, v. 26, n. 5, p. 1543–1554, 2015.

NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. **ACTG 106: AZT/ddC Combination Shows Benefits for Patients with Advanced HIV Disease**. Disponível em: <<https://aidsinfo.nih.gov/news/42/actg-106-azt-ddccombination-shows-benefits-for-patientswith-advanced-hiv-disease/>>. Acesso em: 9 ago 2018. NAYAK, Smita e GREENSPAN, Susan L. **Cost-Effectiveness of Osteoporosis Screening Strategies for Men**. Journal of Bone and Mineral Research, v. 31, n. 6, p. 1189–1199, 2016.

OFOTOKUN, Ighovwerha e colab. **Role of T-cell reconstitution in HIV-1 antiretroviral therapy-induced bone loss**. Nature Communications, v. 6, p. 1–15, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncomms9282>>.

ORTUZAR MENESIA, E. e colab. **Survival of AIDS patients in a city in southeastern Brazil**. Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health, v. 10, n. 1, p. 29–36, 2001.

PANG, Wee Yang e INDERJEETH, Charles A. **FRAX without bone mineral density versus osteoporosis self-assessment screening tool as predictors of osteoporosis in primary screening of individuals aged 70 and older**. Journal of the American Geriatrics Society, v. 62, n. 3, p. 442–446, 2014.

PAPAIOANNOU, Alexandra e colab. **2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary.** Cmaj, v. 182, n. 17, p. 1864–1873, 2010.

PINHEIRO, Marcelo De Medeiros e EIS, Sérgio Ragi. **Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need.** Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia, v. 54, n. 2, p. 164–170, 2010.

PINTO NETO, Lauro F.S. e colab. **Low Bone Mass Prevalence, Therapy Type, and Clinical Risk Factors in an HIV-Infected Brazilian Population.** Journal of Clinical Densitometry, v. 14, n. 4, p. 434–439, 1 Out 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094695011001363>>. Acesso em: 28 maio 2018.

RICHARDS, J. Steuart e colab. **Validation of the osteoporosis self-assessment tool in US male veterans.** Journal of Clinical Densitometry, v. 17, n. 1, p. 32–37, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.02.004>>.

SAÚDE, Ministério Da. **Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde - Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.** Revista Brasileira de Ortopedia, v. 45, n. 3, p. 2359–2381, 2014. Disponível em: <<http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>> <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>> <link.springer.com/10.1007/s00198-014-2794-2> <www.scielo.br/scielo.php?scrip>.

SHORT, Charlotte Eve S. e colab. **Comparison of peripheral forearm DXA and clinical risk factor screening using FRAX® to assess the risk of HIV-associated low bone mass: a cross-sectional study.** Archives of osteoporosis, v. 9, p. 181, 2014.

TANAKA, T. e colab. **Risk Factors for Proximal Femur Osteoporosis in Men Aged 50 Years or Older.** Osteoporosis International, v. 12, n. 11, p. 942–949, 1 Nov 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24871090>>.

TASCA, Karen Ingrid e CALVI, Sueli Aparecida e SOUZA, Rosário De. <**Cytokines_HIV.pdf**>. v. 45, n. 6, p. 663–669, 2012.

THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. **Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies.** The Lancet, v. 372, n. 9635, p. 293–299, 2008.

UNAIDS. **90-90-90 Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim**

da epidemia de AIDS. p. 38, 2015.

UNAIDS. **UNAIDS Data 2017.** Programme on HIV/AIDS, p. 1–248, 2017. Disponível em:

<http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf>.

WALLEY, Alexander Y e colab. **Dependence.** v. 17, n. January, 2017.

WHO. **Prevention and management of osteoporosis.** World Health Organization Technical Report Series, v. 921, p. 1–164, back cover, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15293701>>.

WOMACK, Julie A. e colab. **Increased Risk of Fragility Fractures among HIV Infected Compared to Uninfected Male Veterans.** PLoS ONE, v. 6, n. 2, p. e17217, 16 Fev 2011. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0017217>>.

YIN, Michael T. e FALUTZ, Julian. **How to predict the risk of fracture in HIV?** Current Opinion in HIV and AIDS, v. 11, n. 3, p. 261–267, 2016.

ZERBINI, C a e colab. **Bone mineral density in Brazilian men 50 years and older.** Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.], v. 33, p. 1429–35, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12242319>>.

ANEXOS

Anexo 1 Parecer CEP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações da densidade óssea e risco de fraturas em pacientes HIV positivos: um estudo transversal

Pesquisador: Marília Dalva Turchi

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 39878114.1.0000.5078

Instituição Proponente: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE GOIAS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.192.475

Apresentação do Projeto:

Instituição Proponente: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE GOIAS

Não dispensa do TCLE.

Não haverá retenção de amostras para armazenamento em banco.

- Estudo transversal de abordagem quantitativa, com dois componentes:

- 1) estimativa da prevalência e de fatores associados à redução da densidade óssea
- 2) comparação de modelos de predição de osteoporose e estimativas do risco de fraturas mediante aplicação de algoritmos.

População de Estudo: Serão convidados a participar do estudo homens HIV positivos, com idade igual ou maior que 40 anos, moradores na região metropolitana de Goiânia, em acompanhamento ambulatorial em serviços públicos de referência para tratamento de HIV em Goiânia.

Crítérios de Exclusão: Serão excluídas pessoas com limitação mental para compreender e assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Serão excluídas as pessoas com doenças ou alterações físicas que impeçam a realização de densitometria óssea da coluna lombar e cabeça de fêmur.

Local de Recrutamento dos Participantes: Os pacientes serão recrutados quando comparecerem

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufig@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.192.475

para coletarem sangue na rotina do atendimento clínico, nos principais serviços públicos de referência para HIV em Goiânia. Todos os pacientes HIV positivos em acompanhamento na rede pública são orientados a comparecer para fazer avaliações clínicas e laboratoriais periodicamente. Local de recrutamento: Centro de Referência em

Diagnóstico e Terapêutica de Goiânia (CRDT). O recrutamento será feito de forma sequencial, até atingir o tamanho necessário da amostra.

O estudo proposto possibilitará estimar a prevalência de osteoporose e estimar o risco de fraturas, em pacientes com HIV. Espera-se que os resultados obtidos possam contribuir para a identificação de pacientes sob-risco de fraturas osteoporóticas.

Identificar os pacientes com risco de fraturas e estabelecer estratégias de prevenção e tratamento, são medidas fundamentais para reduzir a carga das fraturas osteoporóticas no sistema público de saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O presente estudo tem por objetivos estimar a prevalência, avaliar os fatores associados à redução da densidade óssea (osteopenia ou osteoporose) e estimar o risco de fraturas em decorrência da osteoporose em homens HIV, acompanhados em serviços públicos de referência em Goiás.

Objetivo Secundário:

Avaliar modelos de predição de osteoporose, tendo como padrão de referência a densitometria óssea.

Estimar o risco de fraturas em decorrência de osteoporose mediante a utilização de algoritmos, em homens HIV positivos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sobre os riscos e benefícios a pesquisadora informa o seguinte:

Riscos: A coleta de sangue pode causar desconforto, dor, pequeno sangramento ou até hematoma local. O exame de imagem (DEXA) não oferece riscos.

Benefícios: A participação na pesquisa permitirá ao indivíduo conhecer o risco de apresentar osteoporose ou fratura. A partir deste conhecimento será possível adotar medidas preventivas para que esses riscos sejam minimizados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nesta emenda a pesquisadora solicita retificação do Parecer Consubstanciado nº1.088.433 por ter

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcutg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.192.475

sido emitido com erros de redação.

Este Parecer Consubstanciado nº1.088.433 considera aprovado o presente estudo porém as páginas 2 em diante não estão de acordo com o Projeto de Pesquisa em apreciação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram anexados e estão adequados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Este projeto de pesquisa foi aprovado em 01 de junho de 2015 através do Parecer Consubstanciado nº1.088.433.

Trata este parecer atual de retificação do Parecer Consubstanciado nº1.088.433, portanto deve-se considerar que a data de aprovação do projeto de pesquisa ocorreu em 01/06/2015.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas/UFG - CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº. 466 de 2012 e na Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Lembramos que o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, através de Notificação via Plataforma Brasil, os relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações.

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.pdf	24/11/2014 21:47:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto osteoporose HIV Plataforma Brasil.pdf	24/11/2014 21:48:10		Aceito

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcfg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.192.475

Outros	Anuência Prefeitura de Goiânia.pdf	24/11/2014 21:49:25		Aceito
Outros	Curriculo Lattes Clarissa2014.pdf	24/11/2014 21:52:56		Aceito
Outros	Curriculo Lattes Luiz Carlos.pdf	24/11/2014 21:53:29		Aceito
Outros	Curriculo Lattes MTurchi2014.pdf	24/11/2014 21:54:02		Aceito
Outros	Declaração do orientador.pdf	25/11/2014 12:37:38		Aceito
Outros	Declaração do pesquisador.pdf	25/11/2014 12:39:11		Aceito
Outros	Declaração função do pesquisador.pdf	25/11/2014 18:23:57		Aceito
Outros	Carta encaminhamento para diretor técnico.pdf	25/11/2014 18:24:49		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Comprovante Fomento FAPEG.pdf	25/11/2014 18:26:00		Aceito
Outros	Finalidade do Estudo.pdf	25/11/2014 18:27:23		Aceito
Outros	Processo obtenção TCLE.pdf	25/11/2014 18:29:29		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuência SAMIS.pdf	12/12/2014 12:43:04		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorização Prontuários - Diretoria.pdf	12/12/2014 12:43:40		Aceito
Outros	Autorização Diretoria HC.pdf	12/12/2014 12:44:36		Aceito
Outros	Documento Nucleo.pdf	12/12/2014 13:04:24		Aceito
Outros	Autorização Prontuários - Diretoria.pdf	12/12/2014 13:07:24		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Certidão IPTSP.pdf	12/12/2014 15:28:33		Aceito
Outros	Anuência Farmácia.pdf	12/12/2014 15:34:23		Aceito
Outros	Carta encaminhamento ao Comitê de Ética.pdf	12/12/2014 15:48:52		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.pdf	12/12/2014 15:51:21		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_394041.pdf	12/12/2014 15:52:56		Aceito
Interface REBEC	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	12/12/2014 15:52:56	Marília Dalva Turchi	Aceito
Parecer do Relator	PB_PARECER_RELATOR_915608.pdf	17/12/2014	Arlene de Sousa	Aceito

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitario

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.192.475

Parecer do Relator	PB_PARECER_RELATOR_915608.pdf	19:51:13	Barcelos Oliveira	Aceito
Parecer do Colegiado	PB_PARECER_COLEGIADO_927284.pdf	29/12/2014 10:17:20	JOSE MARIO COELHO MORAES	Aceito
Parecer Consubstanciado do CEP	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_927285.pdf	29/12/2014 10:18:13	JOSE MARIO COELHO MORAES	Aceito
Outros	Resposta às pendências.pdf	15/01/2015 15:38:59		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO versao 2 CEP.pdf	15/01/2015 15:39:25		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto osteoporose HIV Plataforma Brasil versao 2 CEP.pdf	15/01/2015 15:39:53		Aceito
Outros	Solicitação apreciação resposta às pendências.pdf	17/04/2015 08:01:37		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_394041.pdf	17/04/2015 08:08:59		Aceito
Interface REBEC	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	17/04/2015 08:08:59	Marília Dalva Turchi	Aceito
Parecer do Relator	PB_PARECER_RELATOR_1087848.pdf	30/05/2015 21:04:33	Arlene de Sousa Barcelos Oliveira	Aceito
Parecer do Colegiado	PB_PARECER_COLEGIADO_1088428.pdf	01/06/2015 08:57:51	JOSE MARIO COELHO MORAES	Aceito
Parecer Consubstanciado do CEP	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1088433.pdf	01/06/2015 08:58:14	JOSE MARIO COELHO MORAES	Aceito
Outros	solicitação revisão parecer.pdf	14/06/2015 12:22:37		Aceito
Parecer do Relator	PB_PARECER_RELATOR_1179285.pdf	11/08/2015 09:59:16	JOSE MARIO COELHO MORAES	Aceito
Parecer do Colegiado	PB_PARECER_COLEGIADO_1179339.pdf	11/08/2015 10:00:38	JOSE MARIO COELHO MORAES	Aceito
Parecer Consubstanciado do CEP	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1179347.pdf	11/08/2015 10:01:39	JOSE MARIO COELHO MORAES	Aceito
Outros	solicitação revisão parecer.pdf	13/08/2015 07:41:29		Aceito
Outros	solicitação revisão parecer.pdf	13/08/2015 07:42:13		Aceito
Outros	solicitação revisão parecer.pdf	13/08/2015 07:43:05		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_570357_E1.pdf	13/08/2015 07:53:07		Aceito
Interface REBEC	PB_XML_INTERFACE_REBEC_E1.xml	13/08/2015 07:53:12	Marília Dalva Turchi	Aceito

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cepcufg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.192.475

Situação do

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 20 de Agosto de 2015

Assinado por:

JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitario

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufg@yahoo.com.br

Apêndice 1. TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Meu nome é _____, sou _____ e faço parte da equipe pesquisadora responsável por este projeto.

Após ler com atenção este documento ser esclarecido sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine em todas as folhas e ao final deste documento, que está em duas vias e também será assinado por mim, pesquisador, em todas as folhas, uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis, _____

nos telefones: _____. Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, nos telefones: 3269-8338 e 3269-8426 ou no endereço: 1ª Avenida S/Nº Setor Leste Universitário, Unidade de Pesquisa Clínica, 2º andar. Horário de funcionamento: 2ª a 6ª das 7:00 às 17:00hs.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA:

- Título: Alterações da densidade óssea e risco de fraturas em pacientes HIV positivos: um estudo transversal
- Este termo de consentimento está sendo aplicado por um (a) profissional de saúde treinado (a) pelo pesquisador responsável e capacitado para este fim.
- Esta pesquisa tem a finalidade de esclarecer algumas questões sobre as suas condições de saúde, tais como: qual é o risco de você ter osteoporose ou apresentar fraturas decorrentes da osteoporose ou perda óssea, como o vírus HIV pode influenciar o risco de fraturas.
- As informações serão coletadas através de: 1. aplicação de um questionário com perguntas sobre as condições em que você vive, sobre hábitos e comportamentos, sobre o seu histórico de saúde, de fraturas e histórico de saúde familiar, bem como sobre o uso de medicamentos; 2. Exame antropométrico que consiste em medir seu peso, altura e

Título da Pesquisa: Alterações da densidade óssea e risco de fraturas

Nome e Rubrica do pesquisador:

Rubrica do sujeito participante:

TCLE - Pág. Nº

circunferência abdominal; 3. Exames de sangue que analisarão: glicemia de jejum, creatinina, vitamina D e Cálcio e exame de imagem para verificar a densidade óssea.

- Você será informado sobre os resultados de seus exames e, se serão necessários exames de sangue adicionais que também serão oferecidos pela pesquisa, durante a pesquisa você receberá orientações sobre seu tratamento.

- Se, durante a pesquisa, forem detectadas alterações em sua densidade óssea ou osteoporose, você será encaminhado ao ambulatório especializado do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. Você não receberá, através desta pesquisa, medicamentos para tratar essas possíveis alterações.

- A coleta de sangue pode te causar desconforto, dor, sangramento ou até hematoma local. O exame de imagem (DEXA) não oferece riscos. Do ponto de vista técnico e operacional, os riscos potenciais serão minimizados pela experiência acumulada da equipe proponente.

- Você tem o direito de pleitear indenização em caso de danos decorrentes da sua participação nesta pesquisa.

- Você tem o direito de ressarcimento de despesas pela sua participação nesta pesquisa.

- Você não receberá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação nesta pesquisa.

- A sua participação é muito importante, pois permitirá conhecer o risco de você apresentar osteoporose ou apresentar fratura. Com este conhecimento é possível tomar medidas preventivas para que esses riscos sejam minimizados.

- A sua participação nesta pesquisa se inicia no momento da aplicação do questionário e se encerra quando da realização do último exame que pode ser um exame de imagem ou de sangue.

- Todas as informações sobre a sua condição de saúde são sigilosas e em nenhum momento seu nome será divulgado, o que garante a sua privacidade.

- Você tem a liberdade de recusar sua participação nesta pesquisa, bem como de retirar seu consentimento, sem qualquer prejuízo da continuidade do acompanhamento ou do seu tratamento usual.

- Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros.

Título da Pesquisa: Alterações da densidade óssea e risco de fraturas

Nome e Rubrica do pesquisador:

Rubrica do sujeito participante:

TCLE - Pág. N°

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO DA PESQUISA

Eu, _____, RG _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Alterações da densidade óssea e risco de fraturas.”, sob a responsabilidade do Dra Marília Dalva Turchi como sujeito voluntário. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve à qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento.

Local e data: _____

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Assinatura Dactiloscópica:

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Título da Pesquisa: Alterações da densidade óssea e risco de fraturas

Nome e Rubrica do pesquisador:

Rubrica do sujeito participante:

TCLE - Pág. N°

Apêndice 2. Questionário Padronizado

Alterações da densidade óssea e risco de fraturas							
1	Nº		2	Instituição:	3	Nº Prontuário:	Hospital de Acompanhamento 1. HC 2. HDT
Nome:				Tel.		4	Data: ____/____/____
Dados do paciente							
5	Etnia: 1. Branco 2. Pardo 3. Negro 4. Asiático 5. Ameríndios 99. Sem informação				ETN		
6	Qual é a data do seu nascimento?				DN		
7	Qual é a sua idade?				ID		
8	Você mora no município de Goiânia ou na grande Goiânia? 1. Sim 2. Não 99. Sem informação				MN		
9	Qual é o seu estado civil? 1. Solteiro 2. Casado ou união consensual 3. Viúvo 4. Desquitado ou separado 99. Sem informação				EC		
10	Qual foi o seu último rendimento mensal? 1. Não teve 2. Não sabe 99. Sem informação R\$:				RDM		
11	Qual é o seu grau de escolaridade (nível de estudo)? 1. Analfabeto 2. Até a 4ª série 3. 5ª a 8ª série 4. Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 5. Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 6. Educação superior incompleta 7. Educação superior completa 99. Sem informação				EST		
História de infecção pelo vírus HIV/Aids							
12	Quando você ficou sabendo que estava infectado (a) pelo vírus HIV (era portador [a] do vírus HIV)? 1. Não sei 99. Sem informação ____/____ (mês / ano)				HIV		
Terapia antirretroviral							
13	Você está em uso de medicamentos para tratar infecção causada pelo vírus HIV/Aids? 1. Sim 2. Não 99. Sem informação				TAR		
História de internação							
14	Você esteve internado (a) nos últimos dois meses ou tem alguma outra infecção não controlada? 1. Sim. Qual motivo/infecção? 2. Não 99. Sem informação				INT		
Características clínicas							
15	O senhor fuma (cigarro, cachimbo)?	1. Sim	2. Não	--	99. Sem informação	TAB	
16	Se sim, quantos cigarros o senhor fuma por dia?	cigarros		88. Não se aplica	99. Sem informação	CIG	
17	O senhor já fumou (cigarro, cachimbo)?	1. Sim	2. Não	--	99. Sem informação	FUM	
18	Nos últimos 30 dias, o senhor bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica?	1. Sim	2. Não	--	99. Sem informação	ALC	

	Se sim, nos dias em que bebeu neste último mês, quantas doses o senhor chegou a consumir num único dia? Por dose, eu quero dizer: 1 lata de cerveja, 1 taça de vinho, 1 dose de cachaça, whisky ou outro destilado.					
	Bebida	Quanto consumiu				
19	1. Cerveja	Lata/copo	Garrafa	88. Não se aplica	CER	
20	2. Vinho	Taça	Garrafa	88. Não se aplica	VIN	
21	3. Cachaça	Dose	Garrafa	88. Não se aplica	CAC	
22	4. Whisky	Dose	Garrafa	88. Não se aplica	WHI	
23	5. Rum, Gin, Vodka	Dose	Garrafa	88. Não se aplica	DES	
24	6. Outros (Bebida)				OUB	
25	Algum médico já lhe disse que o senhor tem pressão alta (hipertensão arterial)?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	HAS
26	O senhor toma medicação para pressão alta?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	MED
27	Algum médico já lhe disse que o senhor tem doença na glândula tireoide (hipotireoidismo ou hipertireoidismo)?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	TIR
28	O senhor toma medicação para tireoide?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	MTI
29	Algum médico já lhe disse que o senhor tem diabetes (açúcar no sangue)?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	DM
30	O senhor toma medicação para o diabetes?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	MGL
31	Algum médico já lhe disse que o senhor tem insuficiência renal (rins com diminuição da função ou paralisados)?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	IRC
32	Algum médico já lhe disse que o senhor tem Hepatite?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	HBC
33	O senhor faz ou já fez algum tratamento para Hepatite?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	THT
	O senhor toma ou tomou algum dos seguintes medicamentos nos últimos 6 meses?					
34	Hormônio feminino ou anticoncepcional?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	HOF
35	Anabolizante – Testosterona (Ex.: Decadurabolín) ou oxandrolona?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	TES
36	Corticoide (por exemplo: prednisolona, prednisona, dexametasona, cortisol, Diprospon) ?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	COR
37	Se sim, tomou corticoide por mais de 90 dias contínuos nos últimos 6 meses?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	CRR
38	O senhor usa esses medicamentos atualmente?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	CAT
39	Se sim, qual?			8. Não sei	99. Sem informação	QME
40	Por qual motivo usou ou usa corticoide?			8. Não sei	99. Sem informação	MM E
41	Por quanto tempo o senhor usou corticoide?			8. Não sei	99. Sem informação	TME
42	Algum médico já lhe disse que o senhor tem artrite, reumatismo ou artrose?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	ART
43	O senhor toma medicamento para tratar artrite, reumatismo ou artrose?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	MAR
44	Se sim, o senhor sabe o nome desses medicamentos? Quais são?			8. Não sei	99. Sem informação	NMA
45	Algum médico já lhe disse que o senhor tem problema de próstata?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	HIP
46	O senhor toma medicamentos para o problema de próstata?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	MHP

47	Se sim, o senhor sabe o nome desses medicamentos? Quais são?			8. Não sei	99. Sem informação	NMP	
48	O senhor tomou algum medicamento "controlado" (Por exemplo: Fenobarbital/Gardenal, Fenitoína/Hidantal, Ácido Valpróico/Depakene, Carbamazepina/Tegretol, Haloperidol/Haldol) nos últimos 30 dias?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	ANT	
49	Se sim, o senhor sabe o nome desses medicamentos? Quais são?			8. Não sei		MAN	
50	O senhor toma algum outro tipo de medicamento de uso contínuo que não sejam para tratar o HIV?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	MCI	
51	Se sim, o senhor sabe o nome desses medicamentos? Quais são?			8. Não sei	99. Sem informação	NMC	
52	Nos últimos três meses, o senhor praticou algum tipo de exercício físico ou esporte?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	EXE	
53	Qual é o tipo principal de exercício físico ou esporte que o senhor praticou?				99. Sem informação	QEX	
54	O senhor pratica o exercício físico pelo menos uma vez por semana?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	QDS E	
55	Quantos dias por semana o senhor costuma praticar exercício físico ou esporte?				8. Não sei	99. Sem informação	QDS P
56	No dia em que o senhor pratica exercício ou esporte, quanto tempo dura esta atividade?	_____ minutos				MIN	
Investigar Fratura – Antecedentes							
57	O senhor já sofreu alguma fratura (quebrou algum osso do corpo) alguma vez na vida?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação	FRA	
58	Se sim, quantas foram e em qual parte do corpo?	fraturas			Local:	88. Não se aplica	QFR
59	Como aconteceu essa fratura?	1. Queda da própria altura		2. Trauma (acidente de carro, moto, bicicleta, atropelamento, queda de altura)		3. Nenhum trauma ou pancada	CFR
60	Sua mãe ou pai já tiveram fratura no quadril/bacia ou "cabeça do fêmur"?	1. Sim	2. Não	8. Não sei	99. Sem informação		PMF
61	Se sim, quem teve a(s) fratura(s)?	1. Mãe	2. Pai	8. Não sei	99. Sem informação	88. Não se aplica	QTF
62	Você sabe como aconteceu essa(s) fratura(s)?	1. Queda da própria altura		2. Trauma (acidente de carro, moto, bicicleta, atropelamento, queda de altura)		3. Nenhum trauma ou pancada	SCF
		8. Não sei		88. Não se aplica			
63	Observação:						

Conduta Avaliação 1					
64	Solicitado bioquímico da avaliação inicial (Vitamina D, Cálcio sérico e Albumina)	1. Sim		BIOQAV1	
65	Solicitado Absorimetria de Raios-x em Duas Energias (DEXA) da coluna lombar e do colo do fêmur	1. Sim	2. Não	DEXAAV1	

Antropometria – Avaliação 01				Data ____/____/____			
67	Peso	PESAV1		47	Altura	ALTAV1	
68	IMC	IMCAV1		49	Circunferência abdome	CABDAV1	

Revisão de prontuário – Avaliação 01				Data ____/____/____	
69	Realizado revisão de prontuário	1. Sim	2. Não	REVPROAV1	

Categoria de exposição – Avaliação 01					
70	Transmissão vertical	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	TVLAV1
71	Transmissão sexual 1. Relações sexuais com homens 2. Relações sexuais com mulheres 3. Relações sexuais com homens e mulheres 4. Não 99. Sem informação				TSXAV1
72	Transmissão sanguínea 1. Uso de drogas injetáveis 2. Acidente com material biológico com posterior soroc conversão até 6 meses 3. Tratamento ou hemotransfusão para hemofilia 4. Hemotransfusão 5. Não 99. Sem informação				TSGAV1

Datas – Avaliação 01					
73	Data do diagnóstico da infecção pelo HIV	Data ____/____/____		DTDGHIVAV1	
74	Data do primeiro atendimento no hospital	Data ____/____/____		DTDPAHAV1	
75	Data do início da TARV	Data ____/____/____		DTITARVAV1	

Doença oportunista nos últimos 12 meses – Avaliação 01					
76	Existe história de doença oportunística nos 12 meses anteriores à data da entrevista?	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	HDOAV1
77	Doença oportunista 01	Data ____/____/____			DO1AV1
78	Doença oportunista 02	Data ____/____/____			DO2AV1
79	Doença oportunista 03	Data ____/____/____			DO3AV1
80	Doença oportunista 04	Data ____/____/____			DO4AV1
81	Doença oportunista 05	Data ____/____/____			DO5AV1

Observações:					

Profilaxia ou tratamento de doença oportunista nos últimos 30 dias – Avaliação 01						
95	Existe registro de prescrição de medicamentos para doença oportunista (terapêutico ou profilático) nos 30 dias anteriores à data da entrevista?	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	PITODOAV1	
96	Aciclovir	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	ACVAV1	
97	Anfotericina B	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	AFTAV1	
98	Azitromicina	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	AZTMAV1	
99	Clarithromicina	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	CRTAV1	
100	Clindamicina	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	CLDAV1	
101	Dapsona	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	DPSAV1	
102	Fluconazol	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	FCZAV1	
103	Isoniazida	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	ISNAV1	
104	Itraconazol	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	ITCAV1	
105	Sulfadiazina	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	SFDAV1	
106	Sulfametoxazol + Trimetoprima	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	SMTAV1	
107	Outros	1. Sim	2. Não	99. Sem informação	OUTAV1	

Histórico de CD4 e carga viral desde o início do acompanhamento – Avaliação 01				
109	Menor valor de CD4 (absoluto)	____ / ____ / ____	MVCD4AAV1	
110	Menor valor de CD4 (porcentagem)	____ / ____ / ____	MVCD4PAV1	
111	Maior valor de carga viral (absoluto)	____ / ____ / ____	MVCVAAV1	
112	Maior valor de carga viral (Log)	____ / ____ / ____	MVCVLAV1	

Evolução laboratorial nos últimos 12 meses – Avaliação 01				
113	CD4 recente 01 (absoluto)	____ / ____ / ____	CD4R1AAV1	
114	CD4 recente 01 (porcentagem)	____ / ____ / ____	CD4R1PAV1	
115	CD4 recente 02 (absoluto)	____ / ____ / ____	CD4R2AAV1	
116	CD4 recente 02 (porcentagem)	____ / ____ / ____	CD4R2PAV1	
117	CD4 recente 03 (absoluto)	____ / ____ / ____	CD4R3AAV1	
118	CD4 recente 03 (porcentagem)	____ / ____ / ____	CD4R3PAV1	
119	Carga Viral recente 01 (absoluto)	____ / ____ / ____	CVR1AAV1	
120	Carga Viral recente 01 (Log)	____ / ____ / ____	CVR1LAV1	
121	Carga Viral recente 02 (absoluto)	____ / ____ / ____	CVR2AAV1	
122	Carga Viral recente 02 (Log)	____ / ____ / ____	CVR2LAV1	
123	Carga Viral recente 03 (absoluto)	____ / ____ / ____	CVR3AAV1	
124	Carga Viral recente 03 (Log)	____ / ____ / ____	CVR3LAV1	

Anexo 2 – Cálculo FRAX

Instrumento de cálculo

Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO

Pais: **Brasil** Nome/ID:

Questionário:

1. Idade (entre 40 e 90 anos) ou data de nascimento
Idade: Data de nascimento: A: M: D:

2. Gênero ☐ Masculino ☐ Feminino

3. Peso (kg)

4. Altura (cm)

5. Fratura prévia ☐ Não ☐ Sim

6. País com Fratura de quadril ☐ Não ☐ Sim

7. Tabagismo atual ☐ Não ☐ Sim

8. Glicocorticóides ☐ Não ☐ Sim

9. Artrite reumatóide ☐ Não ☐ Sim

10. Osteoporose secundária ☐ Não ☐ Sim

11. Álcool 3 ou mais unidades/dia ☐ Não ☐ Sim

12. Densidade óssea do colo do fêmur (g/cm²)
Selecionar densidade óssea ▼

Fatores de risco

Para os fatores de risco clínicos é necessário responder sim ou não. Se o campo é deixado em branco, assume-se que a resposta seja não. Veja também notas sobre fatores de risco.

Os fatores de risco utilizados são os seguintes:

Idade	O modelo aceita idades entre 40 a 90 anos. Se a idade for abaixo de 40 ou acima de 90, o programa calculará a probabilidade aos 40 e 90 anos, respectivamente
gênero	Masculino ou feminino. Entre como apropriado.
peso	Este deve ser fornecido em kg
altura	Este deve ser fornecido em cm
Fratura prévia	Fratura prévia reflete mais acuradamente fratura prévia que ocorre espontaneamente durante a vida adulta, ou uma fratura decorrente de trauma, que em indivíduos saudáveis, não resultaria em fratura. Entre sim ou não (veja também notas sobre fatores de risco).
País com fratura de quadril	Esta pergunta é para história de fratura de quadril na mãe ou pai do paciente. Entre com sim ou não.
Tabagismo atual	Entre com sim ou não dependendo se paciente fuma atualmente (veja também notas sobre fatores de risco).
Glicocorticóides	Entre sim se o paciente estiver usando atualmente glicocorticóide oral ou foi exposto a glicocorticóide oral por mais de 3 meses, com uma dose de prednisolona de 5 mg diária ou mais (ou equivalente doses de outros glicocorticóides) (veja também notas sobre fatores de risco).
Artrite reumatóide	Entre sim quando o paciente tiver o diagnóstico confirmado de artrite reumatóide. Caso contrário entre não (veja também as observações em fatores de risco)
Osteoporose secundária	Entre sim, se o paciente tiver uma doença fortemente associada à osteoporose. Isto inclui diabetes tipo I (insulina dependente), osteogênese imperfeita em adulto, hipertiroidismo não tratado, hipogonadismo ou menopausa prematura (< 45 anos), má nutrição crônica ou má absorção e doença hepática crônica.
Álcool 3 ou mais doses/dia	Entre sim, se o paciente toma 3 unidades de álcool ou mais por dia. Uma unidade de álcool varia pouco entre os diferentes países e está entre 8-10 g de álcool. Isso equivale a um copo padrão de cerveja (285 ml), uma medida de drinque (30 ml), um copo médio de vinho (120 ml) ou uma medida de aperitivo (60 ml).
Densidade mineral óssea (DMO)	DMO. Por favor selecione o equipamento de DXA que foi realizada a varredura utilizada e então entre com a DMO atual do colo do fêmur (em g/cm ²). Outra forma, entre com o T-escore baseado nos dados de referência de mulheres do NHANES III. Em pacientes sem DMO, o campo deve ficar em branco (veja também observações sobre os fatores de risco) (fornecidos pelo Centro de Osteoporose de Oregon).

Anexo 3 Normas para submissão de manuscrito, revista: *Osteoporosis International*

12/08/2018

Osteoporosis International - Incl. option to publish open access

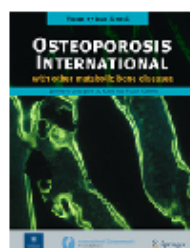
Medicine - Orthopedics | Osteoporosis International - incl. option to publish open access



www.springer.com

Orthopedics Home > Medicine > Orthopedics

SUBDISCIPLINES JOURNALS BOOKS SERIES TEXTBOOKS REFERENCE WORKS



Osteoporosis International

With other metabolic bone diseases

Co-Editors-in-Chief: J. Kanis; F. Cosman

ISSN: 0937-941X (print version)

ISSN: 1433-2965 (electronic version)

Journal no. 198



\$199.00 Personal Rate e-only for the Americas

Get Subscription

Online subscription, valid from January through December of current calendar year

Immediate access to this year's issues via SpringerLink

1 Volume(-s) with 12 Issue(-s) per annual subscription

Automatic annual renewal

More Information: >> FAQs // >> Policy

ABOUT THIS JOURNAL EDITORIAL BOARD SOCIETY NEWS CME AND CONCISE CLINICAL REVIEWS
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Instructions for Authors

ARTICLE TYPES

• Editorial:

Please note that systematic review articles should be submitted as Reviews and meta-analyses should be submitted as Original Articles.

• Original Articles:

word limit 5000 words, 45 references, no more than 8 figures/tables

• Short Communications:

2500 words, 20 references, no more than 2 figures/tables.

• Reviews: word limit 10000 words, 100 references, no more than 10 figures

• Concise Clinical Reviews (see following section)

• Position Papers

• Opinion Papers

• Consensus Statements

• Case Reports:

1500 words, 1-2 figures/tables, 20 references

https://www.springer.com/medicine/orthopedics/journal/198?detailsPage=ptol_3076047

1/21

12/08/2018

Osteoporosis International - Incl. option to publish open access

- Letters:

500 words

- Editorials

Invited Reviews must also be submitted online.

- Reviews invited by E. Michael Lewiecki are managed by the editorial office in New York: authors must select "F. Cosman" in the manuscript routing section of EditorialManager.

- Reviews invited by Rene Rizzoli are managed by the editorial office in Europe: authors must select "J. Kanis" in the manuscript routing section of EditorialManager.

These articles will then follow the standard peer review procedure.

Please note:

All word counts listed below refer to restrictions to the main body of the article only, and are exclusive of title page, abstract, references, tables and figures.

CONCISE CLINICAL REVIEWS

Concise Clinical Reviews will provide brief but informative updates on common issues with clinical relevance to practicing physicians and clinical investigators. The goal of these reviews is to provide an overview of an important clinical area with key references and to provide clinical tips to assist in managing patients with osteoporosis or metabolic bone disease. Papers are not to exceed 2500 words (excluding abstract, references, figures/tables). Clinical Tips for each concise clinical review should be presented in table form. There should be no more than 40 references and no more than 2 figures/tables in addition to the Clinical Tips table. Papers should contain a structured abstract of 300 words, containing sections of Clinical Relevance, Observations, and Conclusions. The manuscript text may contain an Expert Opinion section but it must be clearly distinguished from the Conclusions that should be supported by a high level of medical evidence. Continuing Medical Education (CME) credit is offered for completion of online multiple choice questions associated with the article. Please see the section entitled CME Activity for specific details. As author of a concise clinical review, you will also be asked to prepare three learning objectives.

CME Activity**Target Audience:**

The target audience for Osteoporosis International Concise Clinical Reviews is clinicians who participate in the care of patients at risk for, or suffering from, osteoporosis. The audience will include individuals in primary care, endocrinology, geriatrics, gynecology, internal medicine, obstetrics, orthopedics, osteopathy, pediatrics, physiatry, radiology, rheumatology and physical therapy.

Accreditation:

The National Osteoporosis Foundation (NOF) is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) to provide continuing medical education for physicians.

Credit Statement:

The National Osteoporosis Foundation designates this journal-based CME activity for a maximum of 0.5 AMA PRA Category 1 Credit(s)[™]. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. American Nurses Credentialing Center (ANCC) accepts AMA PRA Category 1 credit[™] from organizations accredited by the ACCME. American Academy of Nurse Practitioners National Certification Program (AANP) accepts AMA PRA Category 1 credit[™] from organizations accredited by the ACCME. American Academy of Physician Assistants (AAPA) accepts certificates of participation for educational activities certified for AMA PRA Category 1 credit[™] from organizations accredited by the ACCME.

Learning Objectives:

On completion of this article, you should be able to:

https://www.springer.com/medicine/orthopedics/journal/198?detailsPage=ptid_3076047

2/21

Anexo 4 Normas para submissão de manuscrito revista: *Journal of Clinical Densitometry*

02/12/2018

Information for Authors - Journal of Clinical Densitometry

ADVERTISEMENT



**Journal of
Clinical Densitometry**
Assessment & Management of Musculoskeletal Health

[follow us on Twitter](#) |
 [RSS Feeds](#) |
 [Mobile](#)

[Login](#) |
 [Register](#) |
 [Claim Subscript](#)

[Articles and Issues](#) |
 [For Authors](#) |
 [Journal Info](#) |
 [ISCD](#) |
 [More Periodicals](#)

All Content

[Advanced Search](#)

ADVERTISEMENT

Guide for Authors

The *Journal of Clinical Densitometry: Assessment and Management of Musculo-Skeletal Health* is the official journal of the International Society for Clinical Densitometry. The Journal does not have page charges.

Manuscripts

Unless by prior agreement with the Editor in Chief, original and review manuscripts should not exceed 4,000 words, excluding title page, abstract, figures and tables but including references and acknowledgements. Editorials should not exceed 1200 words. Case reports should not exceed 1000 words. Letters to the editor should not exceed 500 words. Manuscripts should be submitted through the JCD website at <http://ees.elsevier.com/jcldensitom>. All human and animal experiments must be approved by an institutional review committee at the institution from which the study is submitted.

Format:

Manuscripts should be in English, typed font 12, Calibri or arial, double-spaced, with a 1-inch all around margin and page numbering function switched on. Poorly written manuscripts cannot be accepted. All abbreviations, even well-known ones, should be defined when first used in the text (NOT abstract) and then referred to by the abbreviation.

Submission process:

Text files should be submitted as Word files in the following order: Cover letter, Title page, Revisions to paper (re-submissions only), Manuscript, Tables, and Figures. Figures must be submitted in separate files, not embedded in the manuscript. Authors should ensure numbers quoted in figures or tables correspond to the numbers quoted in the text.

Cover letter:

*A statement that the manuscript is not being simultaneously submitted to any other medical journal and that submission to other journal(s) will not be made until a decision is reached by JCD, unless the manuscript is formally withdrawn.
 *A statement that the manuscript is original and does not duplicate similar manuscripts published or being considered for publication by other scientific journal(s). If in doubt, the editorial office should be consulted.
 *A brief mention of the significance of the manuscript.
 *A statement to the effect that all listed authors played a role in the conception, development, planning, execution, analysis or interpretation of the research and/or writing of the manuscript and that they all agree and accept responsibility for the contents of the manuscript submitted to JCD.
 *If the manuscript is based on a research project, a statement that the study had been approved by the relevant Institutional Review Body/Research and Development Committee or Ethics Committee.
 *Source of funding, if applicable.
 *Disclosures/Conflict of interest: All authors should list any potential conflict of interest.
 *To expedite the review process, authors are encouraged to recommend 3 to 4 reviewers (names, e-mail address, academic affiliations and area of expertise). Recommended reviewers will be used at the discretion of the Editor.
 *Authors may request a particular reviewer be excluded from the review process, but need to justify their request. This can be done confidentially by a separate communication to the Editor-in-Chief, but needs to be mentioned in the cover letter.

Types of manuscripts:

*Original research manuscripts:

*Title page:
 Full title of manuscript. This title should capture the essence of the manuscript. Running title of not more than 40 characters.
 List of authors and affiliations.
 *Abstract:
 Abstracts should not exceed 300 words.
 Abbreviations and references should be avoided.
 Abstracts should be structured: introduction/background, methodology, results and conclusions, but NO discussion.
 *Key words/Index Entries: 3 to 6.
 *Introduction: Background and reason(s) for research.
 *Materials and Methods: Inclusion/exclusion criteria, detailed methodology and statistical analysis. When reporting changes in BMD, authors are encouraged to include the precision and the Least Significant Change of the Center where the study is conducted. Name and model of equipment and of manufacturer should be listed. Reporting on T-scores is described in Appendix 1. Any medication used should be identified by its generic and proprietary names at least once when first used.
 *Results: Results of the research and statistical analysis. No discussion should be included in this section. Tables, diagrams figures are recommended when appropriate but should be included at the end of the manuscript after the references and not within the results section. Authors however should make a note within the text of where the various tables, figures and diagrams should appear when the manuscript is published.
 *Discussion:
 The meaning/significance of these results.
 How do these results compare with already published material.
 What are the implications for the future.
 *Conclusions:
 One or two sentences summarizing the salient results.
 What is the next step.
 Where do we go from here.
 *Acknowledgments:
 Grant support/source of funding and a list of person(s) who contributed to the final manuscripts but were not actively involved in the planning or execution of the research. If individuals are acknowledged, their written permission should be obtained by the authors prior to submitting the manuscript. Acknowledgements can be added after the manuscript has been accepted.

<https://www.clinicaldensitometry.com/content/authorinfo>

*References: References should be cited numerically in the text as a superscript. See appendix below.

*Data References: This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

*Figures and Tables with legends: See comments on results section. If any illustration has been previously published, it is the responsibility of the author(s) to obtain permission to reproduce the illustration prior to submitting the manuscript to JCD.

*Review manuscripts:

*Title page: Same as for original research manuscripts listed above.

*Abstract: Abstracts need not be structured and should not exceed 300 words. No abbreviations should be used and no references should be cited.

*Key words/Index Entries: 3 to 6

*Introduction: Background and reason(s) for review manuscript.

*Body of the manuscript:

*Conclusions:

One or two sentences summarizing the salient results.

What is the next step.

Where do we go from here.

*Acknowledgments: See above

*References: See appendix

*Figures and Tables with legends: If any illustration has been previously published, it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright owner(s) to reproduce the illustration prior to submitting the manuscript to JCD.

*Editorials:

Although editorials are usually by invitation, potential editorialists are welcome to submit their manuscripts. Unless by prior agreement with the Editor-in-Chief, manuscripts should not exceed 1200 words, excluding title page, but including references which should be limited to less than 7. Potential editorialists are encouraged to contact the Editor-in-Chief prior to writing the editorial.

*Case reports/studies:

Case reports/studies are occasionally published in JCD. Given the limited number of case reports that can be accepted, potential authors are advised to send an e-mail to the Editor-in-Chief briefly describing the case, what is so unique about that particular patient and the potential impact this case report may have on potential readers before writing/submitting the manuscript. This will not guarantee acceptance for publication, but will help clear the first hurdle of the review process: the decision to send the manuscript for a full review.

*Letter to the Editor:

Letters to the Editor expressing a personal (or group) opinion are welcome, especially if in reference to an article published in JCD.

Letters pertaining to an article published in another medical journal are rarely accepted.

Letters to the Editor also could report some important preliminary finding(s) pending the publication of the full work. Letters to the Editor, however, should not replace original research manuscripts.

Review process:

All submitted manuscripts undergo a rigorous review process before being accepted for publication.

JCD is a double-blind peer review journal. Reviewers are blinded to the identity of the author(s) and authors are blinded to the identity of the reviewers.

Authors should ensure that material submitted for review does not contain any personal information or acknowledgments to other individuals or institutions that could be used to identify the author(s) of the manuscript.

All received manuscripts are reviewed first by an editor who decides whether the manuscript should be sent for full review by at least 2 independent reviewers selected from a group of well-established researchers in the field addressed by the manuscript. Given the blind-review process of JCD, authors are encouraged to send 2 versions of each manuscript: One anonymized to be sent to reviewers and the other containing all relevant details.

Reviewers' comments are kept confidential and are not published.

Review time:

We do our utmost to ensure a speedy and fair review.

Revised manuscripts:

Unless by prior agreement with the Editor in Chief, revised manuscripts must be submitted within 8 weeks of the authors being notified otherwise the manuscript will be considered withdrawn.

All revised manuscripts must include, in detail, answers to each and every suggestion/recommendation from all reviewers. The format must include first: typing the reviewers' comments; second: answering each comment, and third explaining where the revision can be found in the body of the paper. This list should be placed before the revised manuscript. The revised paper must have the revisions highlighted in the body of the paper. Changes to tables and figures must also be highlighted. Unless this is done, the manuscript will be considered as a new submission. Often revised manuscripts may be sent to the reviewers who reviewed the original manuscript to ensure all their comments/criticisms have been adequately addressed.

Authors who do not agree with the reviewers' comments need to explain their reasons in detail. The authors' comments may then be passed to the reviewers.

Time Line:

Time from final acceptance to posting submitted, unedited original version on JCD/ISCD website: approximately 2 weeks.

Time from acceptance to posting final manuscript on JCD/ISCD website: approximately 6 weeks.

Copyright:

All authors submitting manuscripts to the JCD will be required to sign a copyright transfer agreement upon acceptance for publication.

Open Access:

CC BY-NC-ND: For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Elsevier supports responsible sharing Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

APPENDICES

Appendix 1: T scores:

Authors should state how T scores were derived and are encouraged to use ISCD guidelines to calculate T scores, as published in the Journal of Clinical Densitometry¹ and Osteoporosis International²

Caucasian (non-race adjusted) female normative database for women of all ethnic groups.

*Caucasian (non-race adjusted) female normative database for men of all ethnic groups *

*Manufacturers should continue to use NHANES III data as the reference standard for femoral neck and total hip T scores.

*Manufacturers should continue to use their own databases for the lumbar spine as the reference standard for T scores

*If local reference data are available they should be used to calculate only Z scores but not T scores.

*Note: Application of recommendation may vary according to local requirements.

1. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. Journal of Clinical Densitometry 2013;16(4):455-466

2. Kanis JA, Adachi JD, Cooper C, Clark P, Cummings SR, Diaz-Curiel M, Harvey N, Hilgsmann M, Papaioannou A, D Pioroz D, Silverman SL, Szulc P, and the Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF (2013). Standardising the descriptive epidemiology of osteoporosis: recommendations from the Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF. Osteoporos Int. doi: 10.1007/s00198-013-2413-7

Appendix 2: Tables, figures and abstracts: