



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

**A efetividade da suplementação de Vitamina D na melhora da
Saúde Óssea em indivíduos HIV/aids - uma meta-análise**

NATHANA DE FREITAS CINIGLIA

Rio de Janeiro

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS

**A efetividade da suplementação de Vitamina D na melhora da
Saúde Óssea em indivíduos HIV/aids - uma meta-análise**

NATHANA DE FREITAS CINIGLIA

Sob a orientação da

Profa.Dra Gloria Regina Mesquita da Silveira

e co-orientação da

Profa.Dra Lucia Marques Vianna

Dissertação apresentada para
obtenção do título de Mestre pelo
Programa HIV/aids e Hepatites Virais,
Universidade Federal do Estado do Rio
de Janeiro, UNIRIO.

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE

UNIPIO

- C Ciniglia, Nathana
A efetividade da suplementação de Vitamina D na melhora da Saúde Óssea em indivíduos HIV/aids - uma meta-análise / Nathana Ciniglia. -- Rio de Janeiro, 2023.
57
- Orientadora: Gloria Regina Silveira .
Coorientadora: Lucia Vianna.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2023.
1. HIV/AIDS. 2. Saúde óssea. 3. Marcadores Bioquímicos ósseos. 4. Densidade Mineral óssea DMO. 5. Suplementação Vitamina D. I. Silveira , Gloria Regina , orient. II. Vianna, Lucia , coorient. III. Título.

*DISSERTAÇÃO DE MESTRADO***NATHANA DE FREITAS CINIGLIA**

A efetividade da suplementação de Vitamina D na melhora da Saúde Óssea em indivíduos
HIV/aids - uma meta-análise

Aprovado(a) pela Banca Examinadora

Rio de Janeiro, 31/04/2023

Prof. Dr. ^a Gloria Regina Mesquita da Silveira – UNIRIO/RJ
(orientador)

Prof. Dr. Fernando Ferry – UNIRIO/RJ
(membro interno)

Prof.^a Dr. Ericka Margelis – UFF/RJ
(membro externo)

Prof. Dr. Paulo Marcelini – UNIRIO/RJ
(suplente interno)

Prof.^a Dr.^a Genilton Alves- UFRJ/RJ
(suplente externo)

DEDICATÓRIA

Dedico a Deus, minha família e marido, que me dá o sustento necessário para continuar. Aos professores que me acompanharam pelo apoio, força, incentivo, companheirismo e amizade. Sem eles nada disso seria possível. A eles, meu MUITO obrigado.

AGRADECIMENTOS

Como é bom chegar ao final de mais uma das caminhadas da vida e lembrar daqueles que fizeram parte dela. Muitos fizeram parte desta, das mais diferentes maneiras, cada um com seu significado. Agradeço...

A Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

À Professora Doutora Glória Regina Mesquita da Silveira que realizou minha orientação, apostando na minha ideia e confiando no meu trabalho. Obrigada pela nossa trajetória e pela condução de forma leve e segura.

À minha Co-Orientadora Professora Doutora Lucia Vianna, por estar ao meu lado na construção de mais um trabalho, me mostrando o caminho da ciência, despertando em mim o gosto pela pesquisa científica. Pela sua presença segura, competente e acima de tudo estimulante. Fazendo parte da minha vida nos momentos bons e ruins. Por ser exemplo de profissional, minha inspiração e acima de tudo, exemplo de ser humano. Obrigada pelo seu carinho.

Aos professores que fizeram parte da banca examinadora, pelas contribuições e colocações para o engrandecimento deste trabalho.

À minha Família, pelo jeito de ser de cada um. Incentivando, tendo paciência e compreendendo minha ausência em alguns momentos, mesmo após tudo que passamos esse ano. Em especial minha mãe Renata Otranto de Freitas Ciniglia, meu pai Waldemar Ciniglia e meu querido irmão Vinícius Valente de Freitas Ciniglia, minha fortaleza. Vocês são minha base.

Ao meu marido, Marco Antonio Bittar Ripper Nogueira, pelo carinho, compreensão, companheirismo, apoio e paciência. Meu braço direito. Com seu apoio fica muito mais fácil essa caminhada.

In memoriam dos meus avós, Renato da Silva Freitas e Lidya Otranto de Freitas, saudades eternas.

Por fim, devo dizer que agradeço a Vida. Ela que é tão sabia em seus caminhos... que me leva a querer continuar sempre.

RESUMO

CINIGLIA, Nathana. A efetividade da suplementação de Vitamina D na melhora da Saúde Óssea em indivíduos HIV/aids - uma meta-análise. Xxxp Dissertação (Mestrado em Medicina, Ciências da Saúde). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, 2022.

Globalmente, um número estimado de 1,7 milhões de pessoas no ano de 2019 adquiriram HIV, dado esse muito maior do que o marco de 500.000 que foi previamente estimado para 2020, caracterizando, ainda, como lento o progresso de prevenção da doença (UNAIDS, 2020). No que diz respeito à vitamina D, a baixa ingestão e má absorção, assim como, a diminuição da exposição ao sol, a ocorrência de obesidade e de doenças como hepática e renal podem tornar a PVHIV também vulnerável à deficiência desta vitamina, além do tratamento com antirretroviral que já vem sendo investigado sua relação nos primeiros anos de uso. Com isso, este estudo visa mostrar as principais manifestações e apresentações clínicas do uso da suplementação da vitamina D na melhora da saúde óssea desses indivíduos. Para tal, foi realizado uma revisão sistemática com metanálise de estudos randomizados nas bases de dados da Medline/Pubmed, Web of Science, Scopus, Embase, Lilacs e Crochrane. Não foi restrito por idioma, ano de publicação ou país. A qualidade metodológica dos artigos, foi avaliada com o auxílio da Escala de Jaddad. Dos 79 resumos identificados, apenas 04 foram selecionados para a extração de dados. PTH com medida sumário de 3,34(IC de -4,95 a 11,63), seguindo da DMO Lombar com 3,11(IC de 2,93 a 3,30; DMO quadril com 0 (IC de -0,11 a 0,11); DMO Colo femural e rádio ultra-distal de 0 (IC-0,15 a 0,15). No que diz respeito aos marcadores bioquímicos, C-telopeptídeo de 2,23 (IC -2,54 a 7,00) e Polipeptídeo P1NP de -15,73 (IC 29,76 a -1,69). Apesar de poucos estudos e uma carência na literatura, foi possível observar que os achados dessa revisão sugerem que o HIV/aids intensifica efeitos negativos relacionados a saúde óssea, revelando ainda, que a suplementação de vitamina D tem resposta benéfica na DMO Lombar assim como em redução de marcadores ósseos, podendo contribuir positivamente na saúde óssea, além de, nortear condutas clínicas. Entretanto, essa meta análise enfatiza a importância da realização de mais estudos randomizados nessa área para consolidar os achados aqui apresentados.

Palavras-chaves: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, *HIV, Aids, Antirretroviral, Suplementação de Vitamina D, Deficiência de Vitamina D, Densitometria ossea, Marcador bioquímico ósseo.*

ABSTRACT

CINIGLIA, Nathana. **The effectiveness of Vitamin D supplementation in improving Bone Health in HIV/AIDS individuals - a meta-analysis.** XXp. Dissertation (Masters in Medicine, Health Sciences). Biological and Health Sciences Center, Federal University of the State of Rio de Janeiro, RJ, 2012.

Globally, an estimated 1.7 million people in 2019 acquired HIV, much higher than the 500,000 milestone that was previously estimated for 2020, further characterizing as slow progress in preventing the disease (UNAIDS). , 2020). With regard to vitamin D, low intake and malabsorption, as well as decreased exposure to the sun, the occurrence of obesity and diseases such as liver and kidney disease can make PHIV also vulnerable to deficiency of this vitamin, in addition to treatment. with antiretroviral therapy, which has already been investigated its relationship in the first years of use. Thus, this study aims to show the main manifestations and clinical presentations of the use of vitamin D supplementation to improve bone health in these individuals. To this end, a systematic review was performed with meta-analysis of randomized studies in Medline/Pubmed, Web of Science, Scopus, Embase, Lilacs and Crochrane databases. It was not restricted by language, year of publication or country. The methodological quality of the articles was evaluated using the Jaddad Scale. Of the 79 abstracts identified, only 04 were selected for data extraction. PTH with a summary measure of 3.34 (CI from -4.95 to 11.63), followed by Lumbar BMD with 3.11 (CI from 2.93 to 3.30; hip BMD with 0 (CI from -0, 11 to 0.11); BMD Femoral neck and ultra-distal radius of 0 (CI-0.15 to 0.15). Regarding biochemical markers, C-telopeptide of 2.23 (CI -2.54 to 7.00) and P1NP Polypeptide of -15.73 (CI 29.76 to -1.69). Negative effects related to bone health, also revealing that vitamin D supplementation has a beneficial response in Lumbar BMD as well as in the reduction of bone markers, which can contribute positively to bone health, in addition to guiding clinical conducts. However, this meta-analysis emphasizes the importance of carrying out more randomized studies in this area to consolidate the findings presented here.

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV, AIDS, Antiretroviral, Vitamin D Supplementation, Vitamin D Deficiency, Bone Densitometry, Bone Biochemical Marker.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma: Obtenção de dados para estudo	30
---	-----------

LISTA DE QUADROS, TABELAS E GRÁFICOS

Quadro 1 – Estratégia PICO	22
Tabela 1 – Característica dos estudos metanalisados	30
Gráfico 1 – Efeito da suplementação de vitamina D no PTH	32
Gráfico 2 – Efeito da suplementação de vitamina D na LOMBAR	33
Gráfico 3 – Análise de sensibilidade: DMO LOMBAR	34
Gráfico 4 – Efeito da suplementação de vitamina D na DMO QUADRIL	35
Gráfico 5 – Efeito da suplementação de vitamina D no COLO FEMURAL	36
Gráfico 6 – Efeito da suplementação de vitamina D no ULTRA-DISTAL	37
Gráfico 7 – Efeito da suplementação de vitamina D no C-Telopeptídeo	38
Gráfico 8 – Efeito da suplementação de vitamina D no P1NP	39
Gráfico 9 – Análise de sensibilidade: P1NP.....	40

LISTA DE ABREVIações E SÍMBOLOS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CD4 – Linfócito T

CD8 - Linfócito T

CMV – Citomegalovírus

DST – Doença Sexualmente Transmissível

TARV - *Terapia antirretroviral de alta atividade*

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D

DMO = Densidade Mineral Óssea

DXA = Absortometria de raio-X de dupla energia

EFV = Efavirenz

NNRTI = Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos

NRTIs = Inibidores da Transcriptase Reversa de Nucleosídeos

IPs = Inibidores da Protease

PN1P = Propeptídeo Aminoterminal Procolágeno Tipo 1

PTH = Hormônio da paratireoide

TDF = Tenofovir

WHO = Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1.0	Introdução	13-14
1.1	O vírus da imunodeficiência humana & vitamina D	14-15
1.2	Antirretroviral, saúde óssea & Hipovitaminose D	16-18
2.0	Justificativa	19-20
3.0	Objetivo Geral	21
3.1	Objetivos Específicos	21
4.0	Metodologia	22
4.1	Desenho do Estudo	22
4.2	Estratégia de busca e seleção dos artigos	22
4.3	Extração de dados	23
4.4	Avaliação da qualidade dos estudos	23
4.5	Análise e interpretação dos dados	24
5.0	Resultados	25-30
5.1	Busca na literatura	30
5.2	Característica do estudo	30-31
5.3	Efeito da suplementação de vitamina D na saúde óssea de indivíduos HIV/Aids em uso de TARV	32
5.3.1	PTH	32
5.3.2	DMO Lombar	33-34
5.3.3	DMO Quadril	35
5.3.4	DMO Colo femural	36
5.3.5	DMO Rádio ultra distal	37
5.3.6	C telopeptídeo CTX	38
5.3.7	Pro peptídeo amino terminal do pro colágeno tipo 1 (P1NP)	39-40
6.0	Discussão	41-44
7.0	Conclusão	44
	Referências	45-48
	Bibliografia Monografia	49-56

1. INTRODUÇÃO:

A vitamina D é produzida em nosso organismo a partir da molécula precursora 7-desidrocolesterol (7DHC) encontrada na pele que, por ação de radiações ultravioleta na faixa 230 à 313 nanômetros, leva à formação do colecalciferol (vitamina D₃), sendo esse processo responsável por cerca de 90% da vitamina D do organismo humano. Portanto, o restante advém da alimentação e/ou suplementação tanto sob as formas: ergosterol de origem vegetal, tendo como fontes: os cogumelos e leveduras, quanto colecalciferol de origem animal, sendo a fonte principal os peixes (cavala, arenque e salmão), gema de ovo e alimentos fortificados, como: manteiga, margarinas, leite, cereais, alguns sucos de laranja (HOLICK, MF,2011, ROSS, *et al.*,2011).

No fígado, as formas de vitamina D são hidroxiladas no carbono 25, pela ação da enzima 25 hidroxilase formando a 25OHD (calcidiol) e nos rins sofre a segunda hidroxilação pela enzima 1alfa-hidroxilase e é convertida em 1,25(OH)₂D₃, sua forma biologicamente mais ativa (HOLICK, MF,2011). A biossíntese da 1,25(OH)₂D é estimulada principalmente pelo paratormônio (PTH) e pela relação Cálcio/Fósforo sérico, e é controlada por mecanismo de retrocontrole acionado pela taxa circulante de 25(OH)D (ALVES, AM, *et al.*, 2013; HOLICK, MF,2011; CASTRO, LC. 2011).

Os mecanismos de ação da vitamina D envolvem dois modelos: o genômico, via indução de síntese de proteínas por exemplo a cálcio-calmodulina dentre outras, e o membranofílico, com efeito direto sobre a membrana celular concorrendo para o aumento da relação fostatidilcolina/fostadidiletanolamina, e, assim, em linhas gerais, favorecendo as condições ótimas para o funcionamento de proteínas de membrana envolvidas no transporte de diversos íons, inclusive o Cálcio, tão intimamente envolvido no metabolismo ósseo (VIANNA, LM,2002).

Ao longo dos anos, desde a identificação da vitamina D por Edward Mellanby que, demonstrou ser o raquitismo uma deficiência nutricional dessa vitamina, aumentaram os estudos sobre os aspectos que envolvem sua relação com a saúde óssea (DA SILVA MONÇÃO, *et al.*,2021). Da Silva Monção *et al.*, 2021, afirmam que tanto o HIV quanto o tratamento com antirretroviral interferem na remodelação óssea,

devido sua influência no mecanismo do *turnover* ósseo, como: metabolismo da vitamina D, função renal e a homeostase de fosfato, com isso, PVHIV tendem a apresentar maior risco de reduzir a densidade mineral óssea e conseqüentemente, aumentam a incidência de osteopenia, osteoporose e osteonecrose, assim como quedas e fraturas (HAUG, C, *et al.*,1994; HASKELBERG, H, *et al.*, 2011). A remodelação óssea reflete a taxa de formação e reabsorção óssea, e podem ser analisadas através de biomarcadores, como a osteocalcina (OC), fosfatase alcalina, Propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo 1 (P1NP), Telo-peptídeo C reticulado de colágeno tipo I (CTx) (SZULC, P, *et al.*, 2008; ERIKSEN, EF, *et al.*,1992).

1.1 O vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) & Vitamina D

O vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é o agente etiológico de uma doença complexa, é um retrovírus do gênero *Lentivirus* e da subfamília *Lentiviridae*. A doença é caracterizada pela replicação contínua do vírus e destruição principalmente dos linfócitos T CD4, podendo ainda, desencadear alterações imunológicas em células, como: macrófagos, as células dendríticas e as células NK - Natural Killer, levando a uma deficiência no sistema imunológico e propiciando infecções oportunistas (BARROS, *et al.*,2007), fazendo com que o indivíduo possa desenvolver a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - AIDS (REIS, AC, *et al.*, 2010). Globalmente, um número estimado de 1,7 milhões de pessoas no ano de 2019 adquiriram HIV, dado esse muito maior do que o marco de 500.000 que foi previamente estimado para 2020, caracterizando, ainda, como lento o progresso de prevenção da doença (UNAIDS, 2020).

Diante do exposto, no que diz respeito a pacientes com HIV e relação da vitamina D, a literatura aponta a hipovitaminose D com sendo comum nessa população (SHIVAKOTI, R, *et al.*,2016; RODRÍGUEZ, M, *et al.*, 2009), tendo como fatores de risco para deficiência de vitamina D nesse grupo vulnerável, a baixa ingestão e má absorção de vitamina D, diminuição da exposição ao sol, obesidade, idade, tabagismo, algumas doenças como hepática e renal (HSIEH, E, YIN, MT, 2018). Assim como, uso do TARV, protetor solar, sobrepeso e obesidade (DA SILVA MONÇÃO *et al.*,2021).

De acordo com o Institute of Medicine (IOM) níveis séricos de 25(OH)D insuficiente giram em torno de 12–20ng / mL (30–50nmol / L) e a deficiência em níveis <12ng / mL (30nmol / L) (IOM, 2011). No entanto, as definições pela Endocrine Society, International Osteoporosis Foundation, entre outros - define a insuficiência como um nível de 25OHD entre 20–29ng / mL (50–74 nmol / L) e deficiência em níveis <20ng / mL (50 nmol / L) (VALCOUR, A, *et al.*, 2012; HOLICK, MF, *et al.*, 2005; MURAD, MH, *et al.*, 2011). No Brasil, a prevalência de 25(OH)D < 30 ng/mL nesta população varia de 24-83,4% (CANUTO, *et al.*, 2015).

A literatura aponta que baixos níveis de vitamina D, possam agravar o quadro do HIV, aumentando a progressão, reduzindo CD4+, causando maior risco de mortalidade e maior vulnerabilidade ao *mycobacterium tuberculosis* (GOIS, PHF, *et al.*, 2017; MANSUETO, P, *et al.*, 2015; SUDFELD, CR, *et al.*, 2015; NYLEN, H, *et al.*, 2016), isso se dá, pelo fato do vírus desencadear uma reação inflamatória, levando ao aumento da produção de TNF-alfa, comprometendo a ação da enzima 1 α -hidroxilase, reduzindo assim, a ativação da Vit.D (MANSUETO, *et al.*, 2015; VIARD, *et al.*, 2011). Além de, aumentar a probabilidade de manifestações dermatológicas, podendo ser comuns: herpes, dermatite seborreica, psoríase ou xerodermia. (LOURENCETTI, M, *et al.*, 2018).

Estudos retratam ainda novos conhecimentos sobre epidemiologia e os mecanismos associados à deficiência de Vitamina D em públicos vulneráveis como PVHIV (HSIEH, E., & YIN, M. T., 2018). Além disso, outros autores, vem demonstrando associação entre deficiência de vitamina D e tempo de uso de antirretrovirais em população brasileira, vivendo com HIV (DA SILVA, *et al.*, 2016; HILEMAN, CO, *et al.*, 2016).

1.2 Antirretroviral, Saúde óssea & Hipovitaminose D

Estudos com relação aos antirretrovirais, se concentram em identificar se os níveis de vitamina D melhoram a resposta de DMO e conseqüentemente as possíveis fraturas (LERMA-CHIPPIRRAZ *et al.*, 2016; MCCOMSEY, GA, *et al.*, 2011; BEDIMO, R, *et al.*, 2012). Em deficiências graves, o risco de mineralização óssea pobre e osteomalácia / raquitismo aumenta acentuadamente. A literatura aponta que a doença óssea em PVHIV é preocupante e crescente, tendo uma alta relação de baixa DMO nesses indivíduos especificamente (STELLBRINK, H, *et al.*, 2010; CALMY, A, *et al.*, 2009).

Alguns estudos que compararam pacientes HIV e pessoas saudáveis não encontraram diferenças significativas de insuficiência e deficiência de Vitamina D entre os grupos. (HIDRON, AI, *et al.*, 2015; DAO, CN, *et al.*, 2011). Por outro lado, a literatura aponta a hipovitaminose nesses indivíduos como sendo comum e mais acentuada que em pessoas saudáveis (DA SILVA MONÇÃO *et al.*, 2021; HASKELBERG, H, *et al.*, 2011). Estudos envolvendo PVHIV em início de tratamento com antirretroviral é possível observar sua associação com uma maior perda de DMO, tendo alguns regimes uma associação maior ou menor (DAVE, JA, *et al.*, 2015; BROWN, TT, QAQISH, RB, 2006; MULLIGAN, K, *et al.*, 2012)

Lerma-Chippirraz *et al.* 2016, conduziram um estudo observacional de 300 pacientes infectados pelo HIV que receberam suplementação de Vitamina D e observaram que o uso de inibidores de protease (IP) estava associado ao não alcance da normalização dos níveis de PTH, enquanto que mais de 80% dos indivíduos atingiam níveis repletos de 25(OH)D. No que se refere ao uso do tenofovir disoproxil fumarato (TDF), um inibidor da transcriptase reversa de nucleotídeo, nota-se uma atenção significativa em comparação com outros antirretrovirais (ARTs), devido sua associação com alterações nos marcadores do metabolismo ósseo e da Vitamina D, densidade mineral óssea (DMO) e, em alguns estudos, relacionam com fraturas (MCCOMSEY, GA, *et al.*, 2011; BEDIMO, R, *et al.*, 2012).

O Efavirenz (EFV), um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI), sendo associado a baixos níveis plasmáticos de 25(OH)D em estudos transversais e com diminuições de 25(OH)D em estudos longitudinais (DAO, CN, *et al.*, 2011; NYLEN, H, *et al.*, 2016; THEODOROU, M, *et al.*, 2014; , AVIHINGSANON, A, *et al.*, 2016), o que se explica pelo fato do EFV reduzir a expressão da enzima CYP2R1 do citocromo P450 que está envolvida na conversão da vitamina D3 para 25(OH)D e regula CYP24 que converte a vitamina D ativa em metabólicos inativos (HILEMAN, CO, *et al.*, 2016). NYLEN, *et al.*, 2016, identificaram que houve aumento de quase 20% da deficiência de Vitamina D (<25 nmol / L) em 48 semanas em pacientes que iniciaram TARV à base de EFV.

Em relação ao ritonavir, que é um inibidor de protease (IP), demonstraram *in vivo* suprimir fortemente a 25-hidroxilase e 1- α -hidroxilase e exercem inibição mais suave da 24-hidroxilase, a enzima responsável pelo catabolismo de 1,25 (OH)₂D, resultando em uma diminuição líquida nos níveis gerais de 1,25 (OH)₂D (COZZOLINO, M, *et al.*, 2003; EAGLING, VA, *et al.*, 1997; VON MOLTKE, LL, *et al.*, 1998), já os estudos em humanos foram menos consistentes. Cervero *et al.*, 2012, realizaram um estudo transversal de 352 adultos espanhóis infectados com HIV e detectaram que o risco de deficiência ou insuficiência de Vitamina D foi menor entre os pacientes em uso de IPs.

No caso de quedas e fraturas, isso foi esclarecido pela primeira vez em alguns ensaios que utilizaram regimes de dosagem em bolus para a prevenção de quedas e fraturas entre populações idosas (> 70 anos) com fatores de risco conhecidos para quedas ou fraturas, que testaram regimes que variam de mensal a doses anuais de Vitamina D. Inesperadamente, risco de quedas e fraturas melhorou nos grupos de altas doses, assim como, em um estudo o risco foi maior (SMITH H, *et al.*, 2007; EJ, SANDERS, *et al.*, 2010). Dois estudos recentes também descobriram que, em comparação com regimes de dose mais baixa ou regimes diários (equivalente a 400–1000IU diariamente), regimes de dose mais alta (equivalente a 2.000–3300IU diariamente) foram associados a um risco maior de quedas (BISCHOFF-FERRARI HÁ, *et al.*, 2016; GINDE, AA, *et al.*, 2017). A função da extremidade inferior e as fraturas não foram significativamente diferentes.

Ensaio clínico com foco na suplementação desta vitamina demonstraram que no primeiro ano de TARV, ocorre diminuição na DMO de 2 a 6% (STELLBRINK HJ, *et al.*, 2010; MCCOMSEY GA, *et al.* 2011), entretanto, após esse período as taxas permanecem baixas comparando com indivíduos saudáveis (TINAGO W, *et al.*, 2017). Associando a DMO com metabólitos da vitamina D, nota-se que ocorre melhora da formação óssea, porém, há controvérsias (CHILDS K., *et al.*, 2012; ECKARD AR, MCCOMSEY GA., 2014; CEBALLOS ME., *et al.*, 2019 ROVNER, A. J., *et al.*, 2017; KLASSEN KM., *et al.*, 2016). As controvérsias podem ocorrer devido a diferença metodológica.

Baseado nisso, surge a pergunta: “A suplementação de vitamina D pode ser benéfica para esses pacientes?”.

2. JUSTIFICATIVA:

Há muito se sabe da importância da vitamina D, principalmente no papel regulador do metabolismo cálcico, estando sua deficiência associada à osteopenia e osteoporose. Diversas publicações relatam uma crescente prevalência dessas comorbidades em pacientes HIV/aids, que pode ser justificada pelas anormalidades na regeneração óssea que é causada pelo próprio vírus ou induzidas por citocinas, tais como fator de necrose tumoral, interleucina 6 e alterações do ligante do fator nuclear Kappa B, assim como, do sistema osteoprotegerina, podendo resultar em uma mineralização óssea reduzida.

No que se refere ao público HIV/aids, a baixa exposição solar, a reduzida ingestão de alimentos fontes de vitamina D associada ou não ao déficit de absorção e comprometimento da biossíntese desta vitamina, pode reforçar a associação entre status comprometido da vitamina D e as patologias supracitadas que muitas vezes já são consideradas prevalentes neste grupo.

A baixa densidade mineral óssea é uma característica comum em pacientes HIV, o que pode agravar quadros de quedas e fraturas. Pelo seu conhecido papel no metabolismo óssea, a vitamina D vem sendo sugerida para essa população e parte de estudos encontrados, mostraram resultados controversos, alguns observaram a efetividade da vitamina D nos grupos pesquisados e outros observaram resultados opostos. Com isso, há uma necessidade de estudos mais detalhados visando o que se tem na literatura, sobre essa questão.

Tendo em vista as discrepâncias achadas, essa meta-análise poderá reunir os achados e responder à pergunta central que a norteia com a finalidade de contribuir para determinar no futuro uma estratégia de ação terapêutica nesse grupo de indivíduos, assim, acreditamos, dessa maneira, que os estudos descritos na presente proposta contribuirão para um maior conhecimento acerca da efetividade da vitamina D no público HIV com objetivo da melhora da saúde óssea.

Tais conhecimentos são decisivos para o entendimento do impacto dessa suplementação, visto que, nosso Hospital Universitário é um hospital referência para atendimento de HIV/aids, com profissionais detentores de expertise nesta área, o mesmo, se torna o ambiente adequado para a execução desse Projeto de Pesquisa

que poderá contribuir para elaboração de ações mais efetivas na prevenção da deficiência de vitamina D em pacientes HIV/aids e contribuir para atenuar o risco das complicações desta patologia.

3. OBJETIVO GERAL:

Identificar os efeitos da suplementação de vitamina D em pacientes HIV/aids na melhora da Saúde Óssea por meio de uma revisão sistemática com meta-análise.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Levantar junto a literatura estudos completos relacionados ao uso da vitamina D em pacientes HIV/aids
- b) Sintetizar os estudos da suplementação de vitamina D em pacientes HIV/aids
- c) Identificar através da literatura, se a suplementação de Vitamina D no grupo HIV/aids melhora a DMO e marcadores bioquímicos
- d) Avaliar como os métodos empregados nos estudos encontrados podem influenciar os resultados desses estudos

4. METODOLOGIA:

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise, para responder a pergunta norteadora da pesquisa: “**A suplementação de vitamina D pode ser benéfica para esses pacientes?**”. Foi aplicado a estratégia PECO (S): “*Population, Exposure, Comparison, Outcomes e Study design*” (Quadro 1). Esta revisão sistemática é baseada nos Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (MOOSE). O protocolo desta revisão sistemática foi previamente registrado na base *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número de registro CRD42021243304 (anexo 1)

Quadro 1: Estratégia PICO aplicada ao contexto do estudo

P	Indivíduos com HIV
E	Vitamina D
C	----
O	Melhora da densidade mineral óssea; Marcadores bioquímicos ósseos
S	Ensaio randomizados, Longitudinais

Legenda: P: Participante; E: Exposição; C: Comparação O: Desfecho S: Estudos

4.2 Estratégia de busca e seleção de artigos

A estratégia de busca foi realizada em um único dia, sendo a coleta dos dados entre os meses de abril e setembro de 2021 nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, LILACS, LIVIVO, Web of Science, *Cochrane Library* e Scopus. Realizou-se uma busca complementar na literatura cinzenta na base: Google Scholar. Para minimizar o viés de publicação e recuperação, a busca não foi restrita por idioma, data de publicação, status de publicação ou país. A eliminação de referências duplicatas e a realização da triagem dos estudos selecionados, foi realizada de forma independente e para isso, foi utilizado o software EndNote. Como palavras-chaves foram: *HIV, Aids, Antiretroviral, Vitamin D Supplementation, Vitamina D deficiency,*

Bone Densitometry, Bone Biochemical Marker.

Nesta estratégia de busca, cada termo foi cruzado individualmente com o outro de forma à garantir a inclusão de todos os artigos relacionados ao tema. As listas de referência também foram pesquisadas, a fim de identificar artigos relevantes eventualmente não encontrados na busca. De forma complementar foram utilizados documentos e publicações em sites oficiais de estados e municípios da União.

Dois revisores (pesquisador e professor co-orientador) conduziram de forma independente o processo de seleção do estudo em duas fases. A primeira fase consistiu na triagem dos artigos por meio de seus títulos e resumos e eliminação dos estudos que não atendessem aos critérios de elegibilidade. Na segunda fase, os demais artigos foram lidos na íntegra e os elegíveis foram selecionados para revisão. Os artigos incluídos na etapa final da seleção foram analisados pelos dois revisores.

4.2 Extração de dados

A extração de dados dos estudos selecionados foi realizada de forma independente por dois revisores e, no caso de discordâncias, estas seriam resolvidas por um terceiro revisor, o que não ocorreu. Após a extração, os dados foram agrupados em tabela de forma a permitir a especificação de itens, como: tipo de modelo, característica de população, perspectiva de análise, dose utilizada, conclusão. Este agrupamento foi realizado para facilitar a análise comparativa dos estudos, favorecendo a identificação da variabilidade entre os mesmos.

4.3 Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade de cada estudo foi realizada de forma independente por dois autores revisores, sendo aplicado um checklist de avaliação de qualidade, onde os estudos randomizados foram analisados e avaliadas pela escala de Jaddad (JADDAD AR, et al., 1996), que considera em sua avaliação a randomização, o cegamento e perdas. Tal classificação foi utilizada para discutir os resultados de cada estudo e os que não atingiram os três pontos mínimos requeridos foram excluídos.

4.4 Análise e Interpretação dos dados

Para analisar a magnitude do efeito da intervenção nos desfechos contínuos foram utilizadas diferenças de médias ponderadas pelo inverso da variância do estudo (DEEKS JJ, ALTMAM DG, BRADBURN MJ., 2001), e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. As variáveis de desfecho foram os valores pós-intervenção nos grupos comparados ou as diferenças entre os valores do baseline e pós-intervenção de cada grupo. A presença de heterogeneidade foi avaliada segundo os métodos sugeridos por Deeks e colaboradores (DEEKS JJ, ALTMAM DG, BRADBURN MJ., 2001). Inicialmente foi realizada uma análise exploratória gráfica. Na inspeção visual dos gráficos (*forest-plot*).

Considerando as limitações teste χ^2 , a heterogeneidade também foi investigada através da estatística I^2 proposta por Higgins & Thompson (HIGGINS JP, THOMPSON SG., 2002). Valores inferiores a 30% representaram heterogeneidade leve, valores intermediários de 30% a 50%, moderada e, superiores a 50%, um grau elevado de heterogeneidade. A análise de sensibilidade foi utilizada para explorar a robustez dos resultados. Esta análise consiste na repetição dos procedimentos excluindo, por exemplo, estudos não publicados e de baixa qualidade metodológica.

As análises estatísticas foram realizadas através do software Stata 7.0 SE (STATACORP., 2002)

5. RESULTADOS

ARTIGO:

A efetividade da suplementação de Vitamina D na melhora da Saúde Óssea em indivíduos HIV/aids - uma meta-análise.

Nathana Ciniglia, Lucia Marques Vianna, Gloria Regina Mesquita da Silveira

Resumo:

Introdução: A população que convive com o vírus HIV (PVHIV), tem alta prevalência de baixos níveis séricos de 25(OH)D que podem estar associados diretamente com a saúde óssea desses indivíduos. **Objetivo:** Identificar se a suplementação de vitamina D pode colaborar para a melhora da saúde óssea. **Metodologia:** Foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise de estudos randomizados nas bases de dados da Medline/Pubmed, Web of Science, Scopus, Embase, Lilacs e Crochrane. Não foi restrito por idioma, ano de publicação ou país. A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada com o auxílio da Escala de Jaddad. **Resultados:** Dos 79 resumos identificados, apenas 04 foram selecionados para a extração de dados. PTH com medida sumário de 3,34(IC de -4,95 a 11,63), seguindo da DMO Lombar com 3,11(IC de 2,93 a 3,30; DMO quadril com 0 (IC de -0,11 a 0,11); DMO Colo femural e rádio ultra-distal de 0 (IC-0,15 a 0,15). No que diz respeito aos marcadores bioquímicos, C-telopeptídeo de 2,23 (IC -2,54 a 7,00) e Polipeptídeo P1NP de -15,73 (IC 29,76 a -1,69). **Discussão:** Os achados dessa revisão sugerem que o HIV/aids intensifica efeitos negativos relacionados a saúde óssea. Os achados revelaram que a suplementação de vitamina D tem resposta benéfica na DMO Lombar assim como em redução de marcadores ósseos, podendo contribuir para nortear condutas clínicas. **Conclusão:** Foi constatado que a suplementação em diferentes doses, foram seguras e eficazes para aumento da concentração sérica do seu marcador: 25(OH)D e na resolução do quadro de insuficiência/ deficiência, resultando ainda na melhora da DMO Lombar e repercutindo nos marcadores bioquímicos ósseos de PVHIV.

Palavras-chave: HIV, AIDS, VITAMINA D SUPLEMENTAÇÃO, DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D, DENSITOMETRIA ÓSSEA, MARCADOR BIOQUÍMICO ÓSSEO.

The effectiveness of Vitamin D supplementation in improving Bone Mineral Density in HIV/AIDS individuals - a meta-analysis.

Nathana Ciniglia, Lucia Marques Vianna, Gloria Regina Mesquita da Silveira

Abstract

Introduction: The population living with the HIV virus (PLHIV) has a high prevalence of low serum levels of 25(OH)D that may be directly associated with the bone health of these individuals. Objective: To identify whether vitamin D supplementation can contribute to improving bone health. **Methodology:** A systematic review was conducted with meta-analysis of randomized trials in Medline/Pubmed, Web of Science, Scopus, Embase, Lilacs and Crochrane databases. It was not restricted by language, year of publication or country. The methodological quality of the articles was evaluated using the Jaddad Scale. **Results:** Of the 79 abstracts identified, only 04 were selected for data extraction. PTH with a summary measure of 3.34 (CI from -4.95 to 11.63), followed by Lumbar BMD with 3.11 (CI from 2.93 to 3.30; hip BMD with 0 (CI from -0, 11 to 0.11); BMD Femoral neck and ultra-distal radius of 0 (CI-0.15 to 0.15). Regarding biochemical markers, C-telopeptide of 2.23 (CI -2.54 to 7.00) and P1NP Polypeptide of -15.73 (CI 29.76 to -1.69) **Discussion:** The findings of this review suggest that HIV/AIDS intensifies negative effects related to bone health. The findings revealed that vitamin D supplementation has a beneficial response in Lumbar BMD as well as in the reduction of bone markers, which may contribute to guide clinical procedures. **Conclusion:** It was found that supplementation at different doses was safe and effective to increase the serum concentration of its marker: 25(OH)D and in the resolution of insufficiency/deficiency, resulting in an improvement in Lumbar BMD and impacting on markers bone biochemicals of PLHIV.

Keywords: HIV, AIDS, VITAMIN D SUPPLEMENTATION, VITAMIN D DEFICIENCY, BONE DENSITOMETRY, BONE BIOCHEMICAL MARKER.

Introdução:

Dados recentes, apontam que em torno de 1,7 milhões de pessoas no ano de 2019 adquiriram o HIV em todo o território mundial, ultrapassando mais de três vezes o marco de 500.000 que foi definido pela Organização das Nações Unidas para 2020. Apesar destes dados, a estatística marca um declínio de 23% nas novas infecções por HIV desde 2010. Sendo considerado o menor número anual desde 1989¹. A população que convive com o vírus HIV (PVHIV), de uma forma geral, está exposta a uma série de condições que afetam a saúde e bem-estar, a caracterizando como vulnerável^{2,3}.

Dentre as características mais comumente citadas, está a baixa densidade mineral óssea, que pode agravar quadros de quedas e fraturas⁴. PVHIV apresentam fatores de risco para deficiência de vitamina D, devido à baixa ingestão e má absorção desta vitamina, assim como, diminuição da exposição ao sol, obesidade, idade, tabagismo, algumas doenças como hepática e renal⁵. Além disso, outros autores, vem demonstrando associação entre deficiência de vitamina D e tempo de uso de antirretrovirais em população brasileira, vivendo com HIV^{6,7}. Não obstante esses achados, o benefício da suplementação de vitamina D para esse grupo, parece necessitar de mais consistência.

Assim, o objetivo dessa meta análise é identificar se a suplementação de vitamina D pode favorecer a saúde óssea de pessoas que vivem com HIV/aids, colaborando para minimizar riscos de osteopenia, osteoporose, quedas e fraturas.

Metodologia:

Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática é baseada nos Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (MOOSE). O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (nº CRD42021243304).

Critério de Inclusão

Esta revisão incluiu estudos que tratavam de vitamina D e saúde óssea em indivíduos com diagnóstico de HIV/aids, desde que: (a) fossem estudos randomizados (b) amostra composta por portadores de HIV sem restrição de faixa etária, (c) ter os desfechos na DMO ou marcadores

bioquímicos. Para reduzir o viés de publicação e recuperação, a busca não foi restrita por idioma, data de publicação, status de publicação ou país.

Critério de Exclusão

Foi utilizado como critérios de exclusão: dissertações, revisões de livros, resenhas, cartas, resumo de conferências, opiniões pessoais, verificação cruzada de informações, relato de caso, revisão sistemática, revisão integrativa e trabalhos de conferência ou editoriais.

Fontes de Informação e Estratégia de Pesquisa

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus e Cochrane. Uma busca parcial na literatura cinzenta também foi realizada usando Google Scholar. Além disso, foram realizadas buscas manuais através da lista de referências dos artigos incluídos.

Para cada busca na base de dados, combinações adaptadas de termos e palavras foram aplicadas. Por exemplo, na pesquisa no banco de dados PubMed, os seguintes termos de pesquisa foram usados: *[HIV OR human immunodeficiency virus ^ OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus ^ OR Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus OR AIDS ^ OR AIDS Virus] E [Vitamin D ^ OR Colecalciferol ^ OR calcitriol] E [Vitamin D Supplementation ^ OR Vitamin D Deficiency] E [Antiretroviral] E [Bone Densitometry] E [Bone Biochemical Marker]*. Para a eliminação de referências duplicadas e triagem dos estudos por pares, foi utilizado o EndNote.

Seleção de Estudos

Dois autores (N.C. e L.M.V.) conduziram de forma independente o processo de seleção dos estudos em duas fases. A primeira fase consistiu na triagem dos artigos por meio de seus títulos e resumos e eliminação dos estudos que não atendessem aos critérios de elegibilidade. Na segunda fase, os demais artigos foram lidos na íntegra e os elegíveis foram selecionados para revisão. Na ausência de consenso sobre a inclusão de um estudo dos dois autores, um terceiro autor (G.R.S.M) contribuiria na tomada de decisão final, porém, não foi necessário. As listas de referências dos artigos incluídos foram analisadas pelos dois autores (N.C. e L.M.V.).

Os dados foram extraídos por um autor (N.C.), e o cruzamento de todas as informações foi realizado por um segundo autor (L.M.V.). Os registros foram divididos de acordo com as ações propostas, e os seguintes detalhes de informações foram coletados de todos os estudos

selecionados: autores, ano de publicação, país do estudo, objetivo do estudo, tamanho da amostra, idade e sexo da amostra, ações e desfechos.

Avaliação de qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos, a ferramenta de avaliação crítica foi usada para estudos randomizados, conforme recomendado pela Escala de Jaddad⁸. A avaliação da qualidade de cada estudo foi realizada de forma independente por dois autores (N.C. e L.M.V.). Tal classificação foi utilizada para discutir os resultados de cada estudo e os que não atingiram os três pontos mínimos requeridos foram excluídos.

Síntese de dados

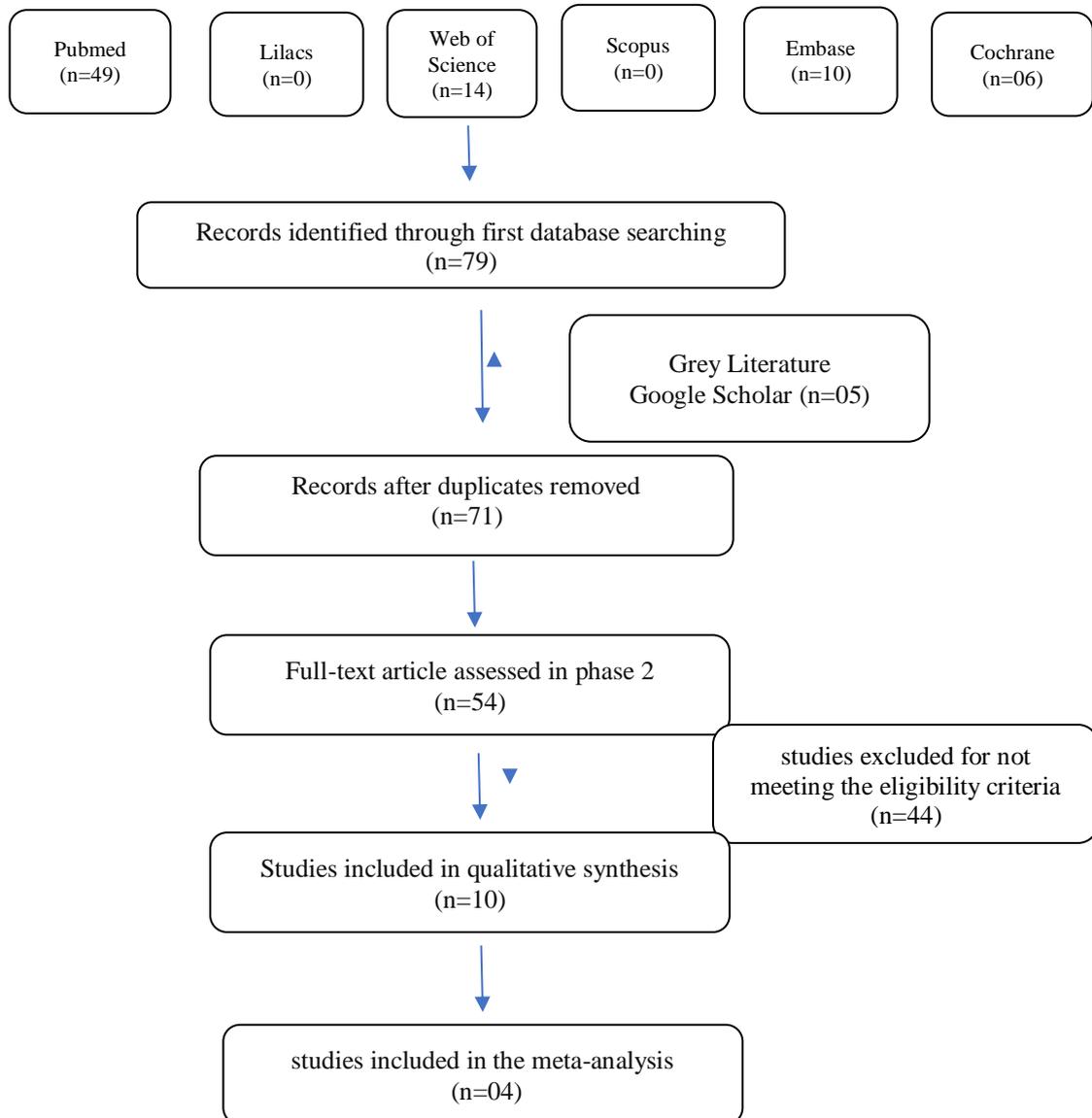
O principal desfecho foi a melhora da DMO Lombar. As etapas de seleção dos estudos foram apresentadas em fluxograma e as variáveis extraídas apresentadas em tabela.

Resultados

Busca literária

A pesquisa bibliográfica, de acordo com a estratégia pré-estabelecida, resultou inicialmente em 79 artigos, conforme descrito abaixo. Depois de eliminar duplicatas, 71 registros foram examinados seus títulos e resumos. 54 foram selecionados para leitura na íntegra, dos quais 44 foram excluídos da análise por não conter dados suficientes para nosso estudo. 10 artigos foram identificados para compor a tabulação e 04 para compor a metanálise, pois 06 artigos foram excluídos pois continham dados incompatíveis, o que não foi permitido realizar a metanálise. A Figura 1 mostra o fluxograma do resultado da busca nas fontes de informação, da seleção e inclusão dos artigos originais na Revisão Sistemática, de acordo com o protocolo MOOSE.

Figura 1: Fluxograma com estágios da obtenção dos estudos



Características do estudo

Todos os estudos selecionados para metanálise eram ensaios clínicos randomizados duplo cego. Dois estudos foram conduzidos nos Estados Unidos, dois na Tailândia e um na Dinamarca. Todos os estudos selecionados foram publicados na língua inglesa. Todos tiveram como grupo controle apenas quem estava em TARV, exceto dois que usaram uma dosagem menor de vitamina D como placebo. Apenas um estudo utilizou a vitamina D2 na intervenção, os demais usaram a vitamina D3. Os pontos de corte de avaliação temporal variaram entre 16 semanas e 12 meses, mesmo em estudos tendo um período menor, foi possível observar melhora

nas concentrações séricas de 25(OH)D. Todos utilizaram como critério de inclusão a estabilidade do quadro infeccioso.

Um resumo das características descritivas dos estudos, incluindo autor, ano de publicação, local de estudo, tamanho da amostra do estudo, dose, duração da suplementação e principais resultados, conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1: Características dos estudos metanalisados

Autor, Ano, Local	N amostral	Intervenção	Duração da suplementação	Desfechos
Boontanondha, <i>et al.</i> , 2020 ⁹ , Tailândia	18 Adultos	20.000UID2/semanal	24 semanas	Houve impacto na DMO Lombar e marcador ósseo
Yin, <i>et al.</i> , 2019 ¹⁰ , Nova Iorque	85 Mulheres pós menopausadas	3.000 x 1.000UID3/dia	12 meses	Houve impacto na DMO Lombar
Bang, <i>et al.</i> , 2013 ¹¹ , Copenhagem	51 adultos	1.0mg calcitriol + 1,200UID3/dia X 1,200UID3/dia	16 semanas	Houve impacto nos marcadores ósseos
Rovner <i>et al.</i> , 2017 ¹² EUA	58 Crianças/adolescentes	7.000UID3/dia	12 meses	Não houve impacto na DMO

Efeito da suplementação da vitamina D na saúde óssea de indivíduos HIV/Aids em uso de TARV:

A seguir serão apresentados os resultados das metanálises, segundo o tipo de desfecho avaliado. Na presença de heterogeneidade, isto é, teste χ^2 com $p < 0,10$ ou I^2 de Higgins¹³ acima de 30%, as medidas sumário (risco relativo ou diferença de médias) foram obtidas através de modelos de efeitos fixos ou aleatórios de acordo com a presença ou não de heterogeneidade.

Gráfico 1: Paratormônio (PTH):

Três ensaios avaliaram PTH, conforme pode ser observado no gráfico 1. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos fixos. Não foi observado heterogeneidade, conforme o cálculo do I^2 de Higgins¹³ (0.0%). Os valores da medida sumária mostram um valor não estatisticamente significativo de 3.34 (IC de -4.95 a 11.63) nos valores de PTH pós intervenção com vitamina D.

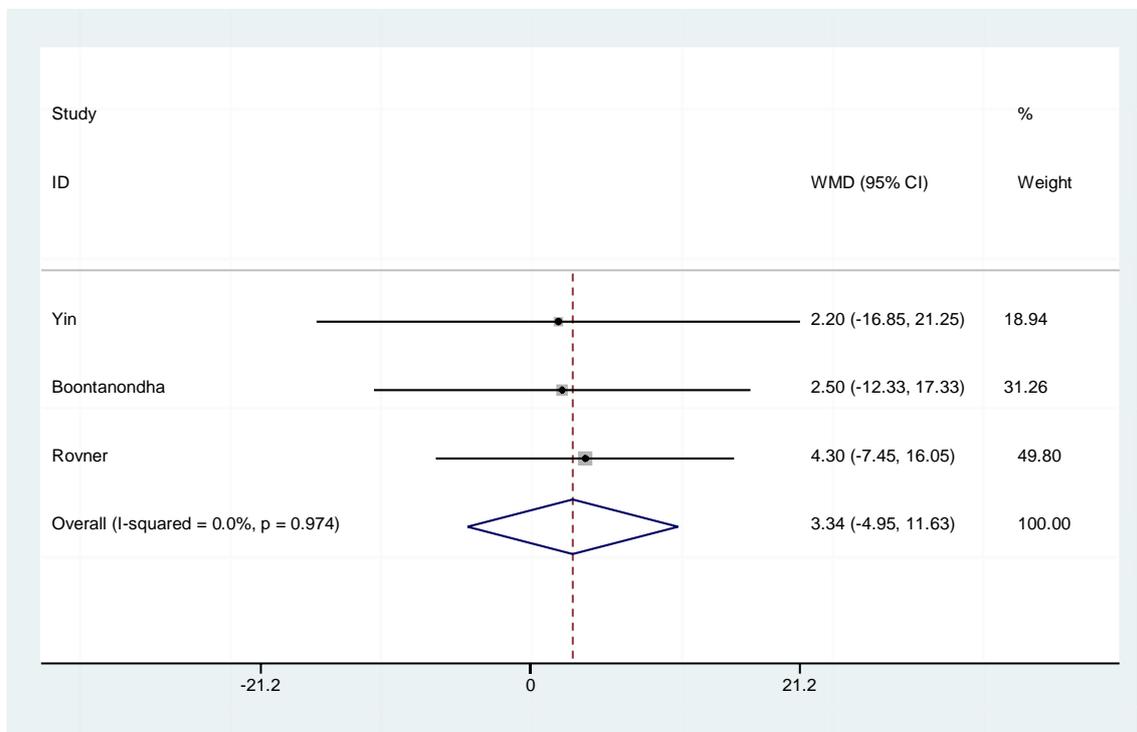


Gráfico 1: Efeito da suplementação de vitamina D no PTH

Gráfico 2: DMO LOMBAR:

Três ensaios avaliaram DMO Lombar, conforme pode ser observado no gráfico 2. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios, em virtude da elevada heterogeneidade observada pelo cálculo do I^2 de Higgins¹³(74.5%). Os valores da medida sumária mostram um aumento estatisticamente significativo de 2.73 (IC de 2.0 a 3.45) pós intervenção com vitamina D. Ou seja, apesar da alta heterogeneidade mostrou-se ter valores na metanálise significativos estatisticamente. Com a remoção de um artigo¹⁰ para a análise de sensibilidade, foi observada uma redução da heterogeneidade conforme o cálculo do I^2 de Higgins¹³ 12.9% e os valores da medida sumária mostraram um aumento estatisticamente significativo de 3.11 (IC de 2.93 a 3.30)

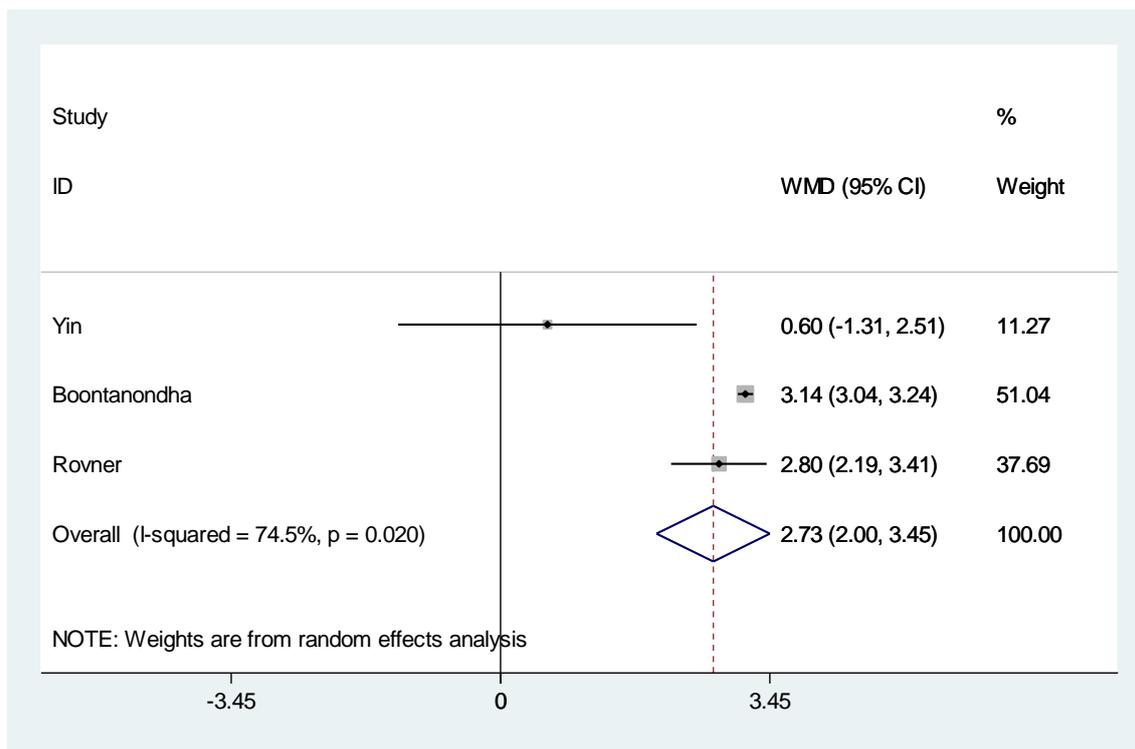


Gráfico 2: Efeito de suplementação de vitamina D na DMO Lombar

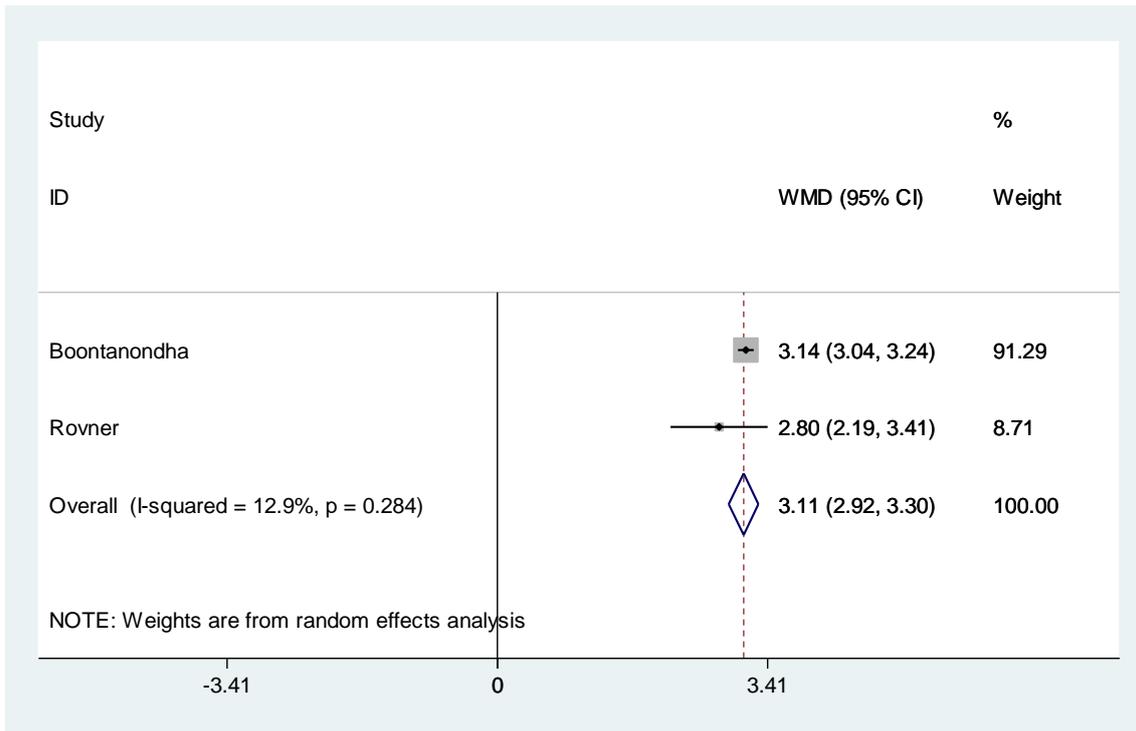


Gráfico 3: Análise de sensibilidade, retirando o artigo “YIN et al.,2019”

Gráfico 4: DMO Quadril:

Dois ensaios avaliaram DMO Quadril, conforme pode ser observado no gráfico 4. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos fixos. Não foi observado heterogeneidade, conforme o cálculo do I^2 de Higgins¹³(0.0%). Os valores da medida sumária mostram um valor não estatisticamente significativo de 0.00 (IC de -0.11 a 0.11) nos valores de DMO quadril pós intervenção com vitamina D. Os resultados da metanálise corroboram a ausência de resposta clínica sob a intervenção com a vitamina D, segundo relato dos autores.

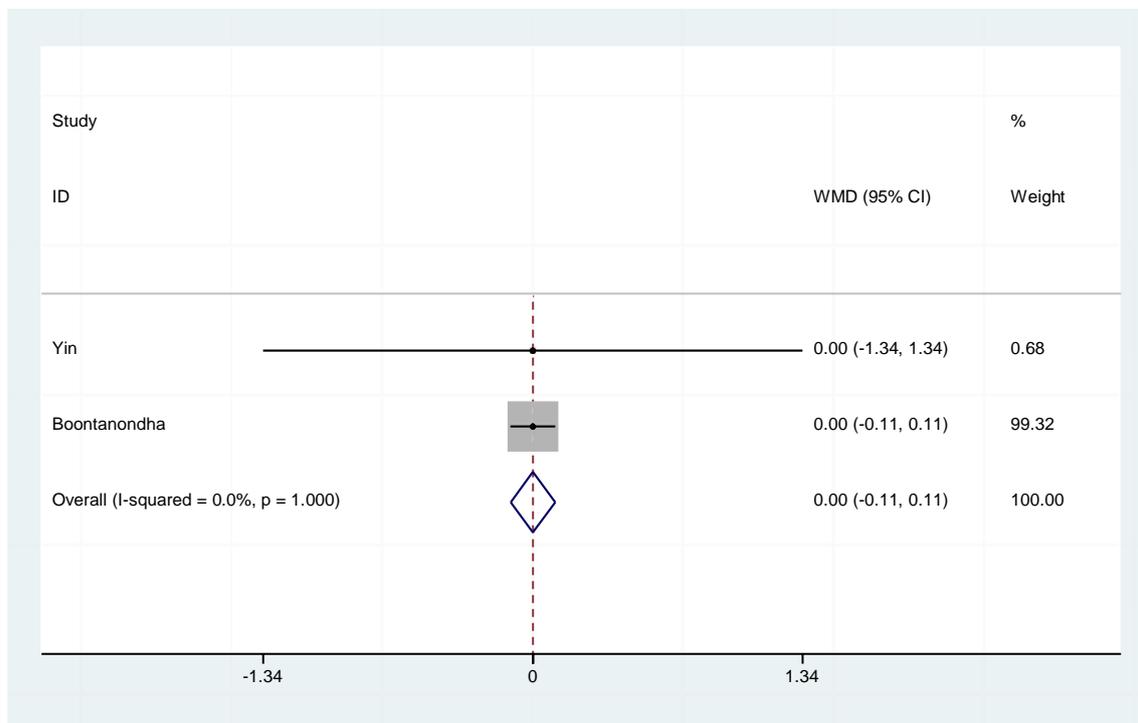


Gráfico 4: Efeito da suplementação de vitamina D na DMO do quadril.

Gráfico 5: DMO Colo Femural:

Dois ensaios avaliaram DMO Colo femural, conforme pode ser observado no gráfico 5. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos fixos. Não foi observado heterogeneidade, conforme o cálculo do I^2 de Higgins¹³ (0.0%). Os valores da medida sumária mostram um valor não estatisticamente significativo de 0.00 (IC de -0.15 a 0.15) nos valores de DMO Colo femural pós intervenção com vitamina D. Nota-se que não houve diferença no ponto de vista clínico e estatístico com o uso da suplementação para melhoria da saúde óssea do colo femural.

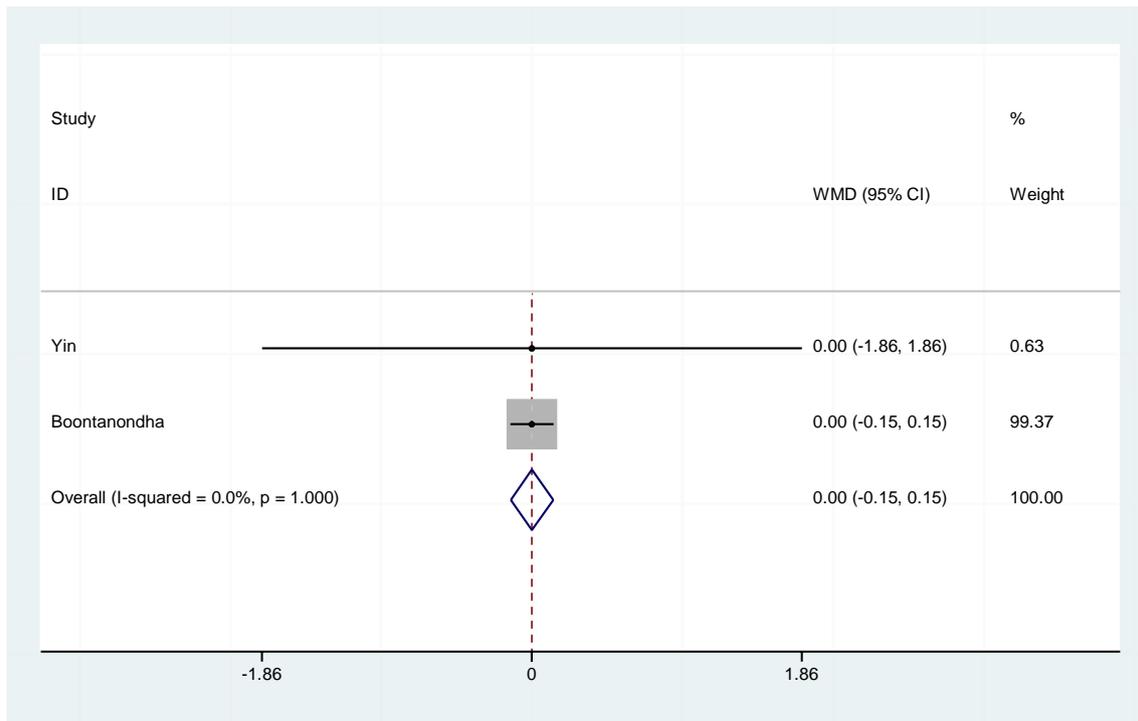


Gráfico 5: Efeito da suplementação de vitamina D na DMO do colo femural.

Gráfico 6: DMO Rádio ultra-distal:

Dois ensaios avaliaram DMO rádio ultra-distal, conforme pode ser observado no gráfico 6. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos fixos. Não foi observado heterogeneidade, conforme o cálculo do I^2 de Higgins¹³ (0.0%). Os valores da medida sumária mostram um valor não estatisticamente significativo de 0.00 (IC de -0.15 a 0.15) pós intervenção com vitamina D.

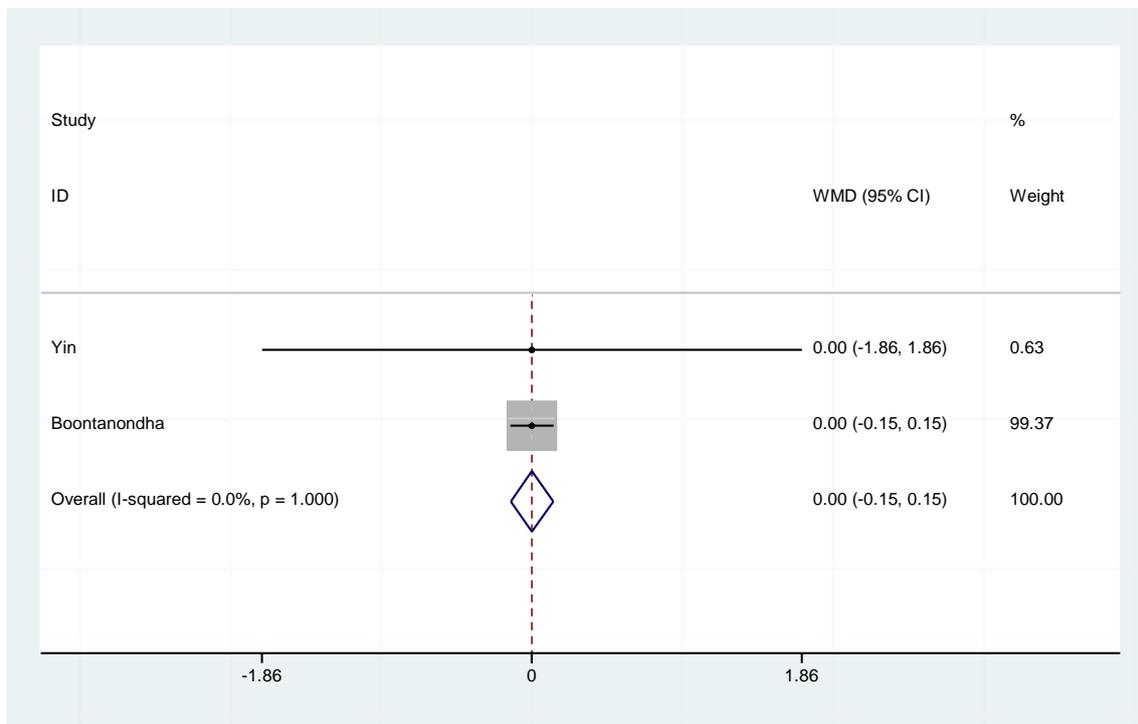


Gráfico 6: Efeito da suplementação de vitamina D na DMO rádio ultra-distal.

Gráfico 7: C-telopeptídeo (Ctx):

Dois ensaios avaliaram o marcador bioquímico C-telopeptídeo, conforme pode ser observado no gráfico 7. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios, em virtude da elevada heterogeneidade observada pelo cálculo do I^2 de Higgins¹³ (86.9%). A pós intervenção com vitamina D não mostrou resultado estatisticamente significativo de 2,23 (IC de -2,54 a 7.00).

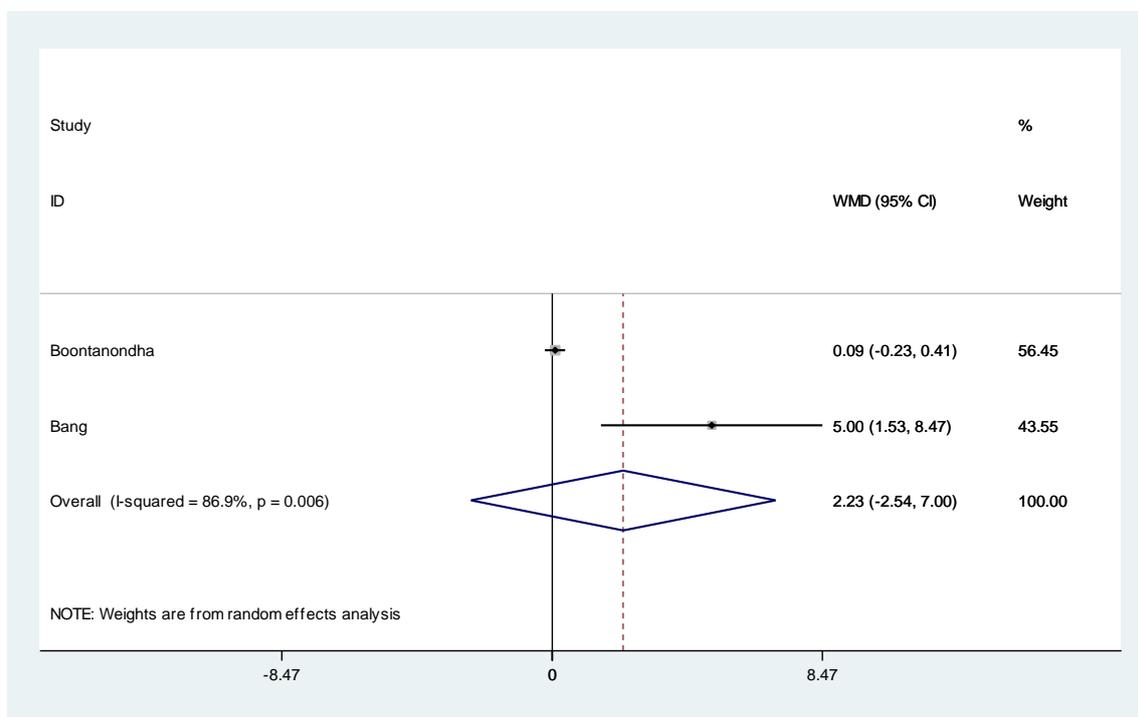


Gráfico 7: Efeito da suplementação vitamina D no C-telopeptídeo

Gráfico 8: Propeptídeo Aminoterminal do Procolágeno Tipo 1 (P1NP):

Três ensaios avaliaram *propeptídeo aminoterminal do procolágeno tipo 1*, conforme pode ser observado no gráfico 8. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios, em virtude da elevada heterogeneidade observada pelo cálculo do I^2 de Higgins¹³ (90.7%). Os valores da medida sumária mostram um aumento não estatisticamente significativo de 8.02 (IC de -24.77 a 40.81) pós intervenção com vitamina D.

Realizado ainda, análise de sensibilidade, conforme gráfico 9, por conter um estudo apresentado de forma totalmente diferente dos demais, observou-se melhora estatisticamente na heterogeneidade conforme o cálculo do I^2 de Higgins¹³ (65.2%). Mesmo ainda apresentando alta heterogeneidade, mostrou-se ter valores significativos estatisticamente. A utilização da vitamina D reduziu os valores de P1NP, em -15.73 (IC de 29.76 a -1.69) de forma positiva estatisticamente.

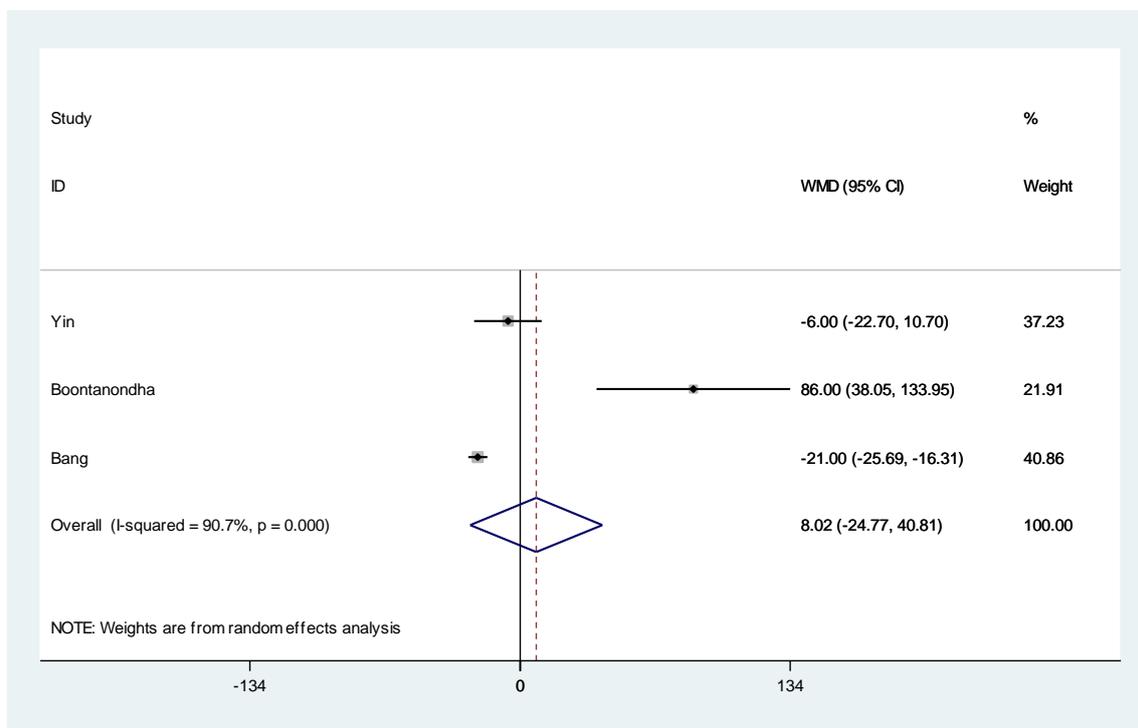


Gráfico 8: Efeito da suplementação de vitamina D no propeptídeo aminoterminal do procolágeno tipo 1

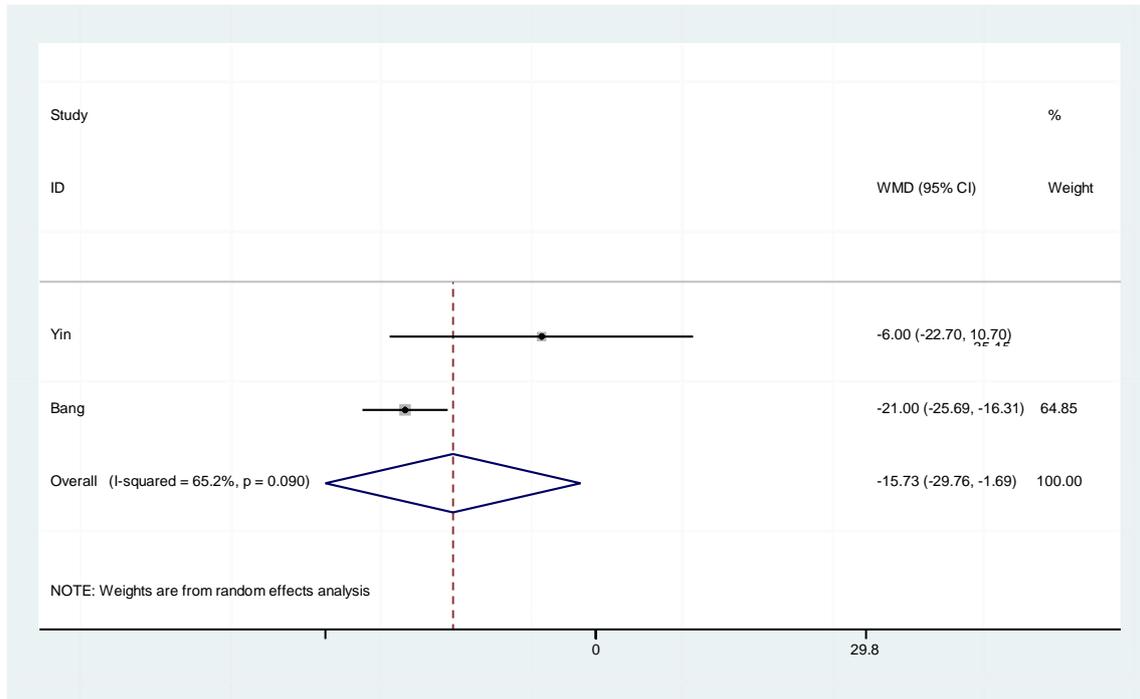


Gráfico 9: Análise de sensibilidade, retirando o artigo “Boontanondha et al.,2020”.

Discussão:

Apesar dos reconhecidos efeitos da vitamina D sobre a homeostase do cálcio e fósforo intimamente associada ao metabolismo ósseo¹⁴, essa metanálise deixa sinalizado que a literatura ainda é carente de estudos randomizados que avaliem os efeitos de sua suplementação na população HIV/aids. Entretanto, os achados dessa revisão sugerem que o HIV/aids intensifica efeitos negativos relacionados a saúde óssea. Segundo os autores, essa associação é complexa e multifatorial, tendo alguns fatores que contribuem para a redução de massa óssea, como: as infecções em osteoblastos, osteoclastos e osteócitos que podem ocorrer pela própria doença. O vírus gera um processo inflamatório, atinge as células T, produzindo fator nuclear *kappa B* e citocinas pró-inflamatórias, causando osteoclastogênese, afetando assim, a fisiologia óssea¹⁵.

Outros autores também relacionam as doenças de base, como: hipogonadismo, desnutrição e má absorção levando a carência de cálcio e vitamina D, com potencial influência no metabolismo ósseo dessa população^{16,17,18}. Além disso, a terapia antirretroviral também pode afetar negativamente o metabolismo ósseo¹⁹. Moran C.A *et al.*, 2017²⁰, afirmam que a TARV está intimamente relacionada com a baixa densidade mineral óssea, principalmente nos primeiros dois anos de tratamento. Particularmente o uso dos antirretrovirais Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/Efavirenz (EFV) estão associados em alguns estudos à renovação óssea acelerada, o que leva a uma perda óssea significativa e por um período mais rápido²¹. Enquanto aqueles contendo raltegravir, um inibidor da integrase, estão associados a menor perda ou até ganho de DMO²².

Como mencionado acima, essa metanálise teve dificuldade em reunir um número maior de estudos, porém, resultados interessantes foram observados e podem contribuir para nortear condutas clínicas. No que concerne à avaliação da DMO pós suplementação de vitamina D, nota-se ao todo que a melhor resposta obtida foi com a DMO Lombar, que apresenta resultados clínicos e estatísticos relevantes para melhora da DMO através da suplementação de vitamina D, assim como dos níveis de PTH^{9,10,12}. Autores sugerem uma relação entre PTH e DMO, afirmando que o PTH elevado, desencadeado pelo próprio TARV ou deficiência de vitamina D, pode desempenhar redução de DMO nesses indivíduos^{23,24}.

Um ensaio randomizado⁹ recente, realizado na Tailândia com pacientes adultos, ambos os sexos, em início de TARV por 24 semanas, tendo como intervenção indivíduos

suplementados com 20.000UI/semana de Ergocalciferol (vitamina D2), observou que houve melhora das concentrações séricas de 25(OH)D. Quando avaliada a DMO, a Lombar apresentou aumento da DMO, o que não foi observado em quadril, corroborando os achados desta metanálise. Apesar de um resultado benéfico na lombar, Boontanondha, *et al.*, 2020⁹, concluíram não ser possível afirmar se houve ou não melhora na saúde óssea com a suplementação devido ao reduzido tamanho da amostra e curta duração da suplementação. Uma vez mais, percebe-se que os autores encontraram melhor resposta quanto à DMO lombar, mesmo quando usada a vitamina D 2 (Ergocalciferol) que foi a única forma de vitamina D disponível para a pesquisa. Dados da literatura, apontam que a forma Colecalciferol (D3) é mais efetiva e biodisponível ²⁵, com isso, deve-se dar preferência para a vitamina D3 suplementar, pois possuem maior vantagem sobre a manutenção de concentrações mais estáveis dos níveis séricos da 25(OH)D.

Yin, et al., 2019¹⁰, em ensaio realizado com mulheres adultas pós-menopáusicas, subdivididas em grupos que os autores denominaram de: intervenção e controle, ambos com suplementação durante 12 meses, recebendo dosagens diferentes: 3.000UI/dia e 1.000UI/dia respectivamente. A suplementação de vitamina D em ambos os grupos aumentou a concentração sérica de 25(OH)D atingindo níveis adequados; no entanto, o grupo com 3.000UI/dia atingiu >30ng/ml enquanto o grupo 1.000UI/dia, atingiu 24ng/ml. Percebe-se que nesse estudo houve melhor resposta da DMO lombar, não tendo sido observado efeitos estatisticamente significativos em quadril e rádio ultra-distal. Os autores apresentaram como fatores limitantes o *n* amostral, pois, tinham planejado um recrutamento maior, além da taxa de descontinuação que foi maior que o previsto. Além disso, sugeriram que os níveis séricos de 25(OH) D no grupo estudado, podem não ter sido suficientemente baixos para causar perda óssea ou até mesmo ser capaz de detectar melhoria em todos os ossos estudados com a suplementação.

Rovner *et al.*, 2016¹², em estudo com crianças e adultos jovens recebendo 7.000UI/dia de vitamina D3 por 12 meses, também relataram que a suplementação resultou em níveis suficientes de 25(OH) D, assim como, apresentou benefício ósseo na região lombar, porém, não houve impacto na saúde óssea de outros locais estudados apesar da alta dose. Os autores afirmaram ser o primeiro estudo randomizado com altas doses em crianças e adolescentes com HIV e que ajustou as medidas ósseas, conforme recomendado pela International Society of Clinical Densitometry (ISCD)²⁶, obtendo amostras leves no exame de absorciometria de raios

X de dupla energia (DXA), o que é uma outra possível razão de não ter observado um efeito significativo na maioria dos ossos estudados. Outro ponto negativo referido pelos autores, é o aumento dos níveis séricos de 25(OH) D, que podem ter sido insuficientes para otimizar a saúde óssea na população HIV, visto que para população vulnerável recomenda-se na literatura concentração sérica de 25(OH)D superior à 30ng/ml²⁷ e o estudo atingiu em torno de 26,7 ng/ml. Todavia, esse ponto de corte ainda é discutido em população de risco, como PVHIV.

Ainda no público infantil, *Arpadi et al., 2012*²⁸ realizaram um estudo de 24 meses, um período maior quando comparado aos outros estudos, porém com o *n* em fase de maturação sexual, o que torna mais complexo os resultados. Foi usado colecalciferol, com dosagem de 100.000UI a cada 2 meses, o que equivale 1.600UI/dia. Notou-se aumento nas concentrações séricas de 25(OH)D mas sem efeito nos outros parâmetros ósseos, o que é atribuído pelo autor à falha de conseguir sustentar concentrações adequadas de 25(OH)D. No entanto, o artigo apresentou dados estatisticamente incompatíveis para realizar a metanálise.

A fim de investigar também mudanças nos marcadores ósseos, esta metanálise reuniu estudos que tratavam do efeito da suplementação de vitamina D sobre marcadores bioquímicos ósseos: N-terminal de procolágeno tipo 1 (P1NP) que reflete a taxa de formação de colágeno óssea e, o C-telopeptídeo (CTx) que é um marcador da reabsorção óssea. Após a suplementação se espera que tenha menos reabsorção óssea e esses índices estejam reduzidos, como aponta a literatura se referindo que em condições fisiológicas ambos marcadores devem estar reduzidos e, níveis aumentados sugerem acometimento ósseo²⁹.

*Eckard et al., 2017*³⁰, analisaram por 12 meses intervenções usando o colecalciferol em doses mensais diferentes (dose padrão, moderada e alta), concluindo que doses altas reduzem os marcadores bioquímicos ósseos, o que pode ser benéfico para a saúde óssea na população HIV. Porém, esse estudo apresentava dados incompatíveis para realizar a metanálise. *Bang, et al., 2013*¹¹ realizaram por 16 semanas intervenções em 2 grupos, sendo uma combinação de calcitriol e colecalciferol, e outra apenas com colecalciferol. Foi observado que houve redução sérica dos níveis de P1NP, assim como, nos níveis de CTx, em ambos os grupos suplementados, porém, os autores afirmam que o grupo suplementado com calcitriol e colecalciferol, houve maior resposta bioquímica de formação óssea.

*Boontanondha, et al., 2020*⁹ analisaram ambos os marcadores e não observaram diferença estatisticamente significativa nos níveis CTx entre o grupo suplementado e placebo, enquanto

nos níveis de PINP, notou-se um aumento sérico significativo no grupo placebo, podendo afirmar que houve um comprometimento ósseo. Vale ressaltar que o estudo foi realizado em uma região, onde a medicação de primeira linha ainda é EFV/TDF, ocorrendo maior comprometimento ósseo quando comparada com outra linha de tratamento. Contudo, por conta da curta duração do estudo e pequeno tamanho da amostra, o autor refere não conseguir afirmar se a suplementação melhorou massa óssea em pacientes infectados pelo HIV. No presente estudo, o artigo supracitado aparentemente foi responsável pela heterogeneidade dos achados, o que foi comprovado na análise de sensibilidade.

Conclusão:

Através desta metanálise, foi possível concluir que a suplementação de vitamina D em diferentes doses, tanto em adultos quanto em crianças/adolescentes com HIV, foram seguras e eficazes para aumento da concentração sérica do seu marcador: 25(OH)D e na resolução do quadro de insuficiência/ deficiência. A suplementação de vitamina D resultou na melhora da DMO Lombar e repercutindo nos marcadores bioquímicos ósseos de PVHIV.

Em suma, embora esta metanálise tenha apontado a importância da avaliação do status nutricional da vitamina D, monitoramento de marcadores bioquímicos da saúde óssea e a determinação na DMO, para atingir uma maior robustez de recomendações e sugerir conduta clínica, os autores reforçam a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados.

Referências:

- 1- UNAIDS. *Fact sheet - latest statistics on the status of the AIDS epidemic*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2020.
- 2- Ciniglia N, Vianna LM. Segurança alimentar no brasil e HIV/Aids- Um panorama atual. *Nutrição em Pauta*. 2020; 28(165):25-30.
- 3- Ciniglia N, Vianna LM. Estimativa de oferta de vitamina D em programas dirigidos à população HIV/Aids. *JIM, Jornal Investigação Médica*. 2021; 2(2): 128-145.
- 4- Teixeira NSCCA, Pereira BM, Oliveira IKF, Lima CHR, Carvalho CMRG, Nunes IFPC, Costa DL, Paiva AA. Effect of vitamin D3 supplementation on HIV-infected adults: a systematic review. *Nutr Hosp* 2019;36(5):1205-1212 DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02647>
- 5- Hsieh E, Yin MT. Continued Interest and Controversy: Vitamin D in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018; 15(3):199-211. Doi: 1007/s11904-018-0401-4
- 6- Mathews ES., Carvalho JFA, Silva GAR, Ferry Ra, et al. Association between cumulative time of use of antiretroviral drugs and Vitamin D deficiency in Brazilian HIV-infected patients. *Journal of HIV/Aids* 2016, vol1:010.
- 7- Hileman CO, Overton ET, McComsey GA *Curr Opin. Vitamin D and bone loss in HIV. HIV AIDS. 2016 May; 11(3):277-84.*
- 8- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;(17):1-12.
- 9- Boontanondha P, Nimitphong H, Musikarat S, Ragkho A, Kiertiburanakul S. Vitamin D and Calcium Supplement Attenuate Bone Loss among HIV Infected Patients Receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine/ Efavirenz: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Curr HIV Res*. 2020;18(1):52-62. doi: 10.2174/1570162X18666200106150806. PMID: 31906840; PMCID: PMC7516332.
- 10- Yin MT, RoyChoudhury A, Bucovsky M, Colon I, Ferris DC, Olender S, Agarwal S, Sharma A, Zeana C, Zingman B, Shane E. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Low- Versus Moderate-Dose Vitamin D3 Supplementation on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Mar 1;80(3):342-349. doi: 10.1097/QAI.0000000000001929. PMID: 30531305; PMCID: PMC6375749.
- 11- Bang UC, Kolte L, Hitz M, Schierbeck LL, Nielsen SD, Benfield T, Jensen JE. The effect of cholecalciferol and calcitriol on biochemical bone markers in HIV type 1-

- infected males: results of a clinical trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Apr;29(4):658-64. doi: 10.1089/AID.2012.0263. Epub 2013 Jan 11. PMID: 23199009.
- 12- Rovner, A. J., Stallings, V. A., Rutstein, R., Schall, J. I., Leonard, M. B., & Zemel, B. S. (2017). Effect of high-dose cholecalciferol (vitamin D₃) on bone and body composition in children and young adults with HIV infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28(1), 201–209. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3826-x>.
- 13- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;(21):1539-58.
- 14- Vianna LM, Novas fronteiras de atuação desta fascinante vitamina D. *Nutrição Brasil* 2017;16(2):63-4.
- 15- Güerri-Fernández, R., Villar-García, J., Díez-Pérez, A., & Prieto-Alhambra, D. (2014). HIV infection, bone metabolism, and fractures. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 58(5), 478–483. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003323>.
- 16- Battalora LA, Young B, Overton ET. Bones, Fractures, Antiretroviral Therapy and HIV. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(2):393.
- 17- Compston J. Osteoporosis and Fracture Risk Associated with HIV Infection and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(3):769–80.
- 18- Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165– 74.
- 19- Olali, A. Z., Carpenter, K. A., Myers, M., Sharma, A., Yin, M. T., Al-Harhi, L., & Ross, R. D. (2022). Bone Quality in Relation to HIV and Antiretroviral Drugs. *Current HIV/AIDS reports*, 10.1007/s11904-022-00613-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11904-022-00613-1>
- 20- Moran, C. A., Weitzmann, M. N., & Ofotokun, I. (2017). Bone Loss in HIV Infection. *Current treatment options in infectious diseases*, 9(1), 52–67. <https://doi.org/10.1007/s40506-017-0109-9>.
- 21- Hoy JF, Grund B, Roediger M, et al. Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy for HIV Infection Accelerates Bone Loss Relative to Deferring Therapy: Findings from the START Bone Mineral Density Substudy, a Randomized Trial. *Journal of bone and*

- mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 9 2017;32(9):1945–1955.
- 22- Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, et al. Densidade mineral óssea e biomarcadores inflamatórios e ósseos após darunavir-ritonavir combinado com raltegravir ou tenofovir-emtricitabina em adultos virgens de antirretrovirais com HIV-1: um subestudo do estudo randomizado NEAT001/ANRS143. *A lanceta. HIV*. 2015 novembro;2(11):e464-73. DOI: 10.1016/s2352-3018(15)00181-2.
- 23- Masiá M, Padilla S, Robledano C, López N, Ramos JM, Gutiérrez F. Early changes in parathyroid hormone concentrations in HIVinfected patients initiating antiretroviral therapy with tenofovir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28(3): 242-6. <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2011.0052> PMID: 21639815.
- 24- Havens PL, Stephensen CB, Van Loan MD, et al. Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions 117 study team. Decline in bone mass with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine is associated with hormonal changes in the absence of renal impairment when used by HIV-uninfected adolescent boys and young men for HIV preexposure prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2017; 64(3): 317-25. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw765> PMID: 28013265.
- 25- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HÁ et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, vol. 96 (pg.1911-30).
- 26- Crabtree N, Arabi A, Bacharch LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH et al (2013) Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom* 17(2):225–242.
- 27- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Vitamina D: Novos Valores de Referência [Internet]. 2017. Available from: <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia>.
- 28- Arpadi SM, McMahon DJ, Abrams EJ, Bamji M, Purswani M, Engelson ES, Horlick M, Shane E. Effect of supplementation with cholecalciferol and calcium on 2-y bone mass accrual in HIV-infected children and adolescents: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2012 Mar;95(3):678-85. doi: 10.3945/ajcn.111.024786.
- 29- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected

adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):963-972.
doi:10.1086/656417

- 30- Eckard AR, O’Riordan MA, Rosebush JC, Lee ST, Habib JG, Ruff JH, et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antivir Ther* (2017). 10.3851/IMP3199

BIBLIOGRAFIA MONOGRAFIA:

ALVES, Márcia et al. Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 8, n. 1, p. 32-39, 2013.

ARPADI, Stephen M. et al. Effect of supplementation with cholecalciferol and calcium on 2-y bone mass accrual in HIV-infected children and adolescents: a randomized clinical trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 95, n. 3, p. 678-685, 2012.

AVIHINGSANON, Anchalee et al. The association of gender, age, efavirenz use, and hypovitaminosis D among HIV-infected adults living in the tropics. **AIDS research and human retroviruses**, v. 32, n. 4, p. 317-324, 2016.

BANG, Ulrich Christian et al. The effect of cholecalciferol and calcitriol on biochemical bone markers in HIV type 1-infected males: results of a clinical trial. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 29, n. 4, p. 658-664, 2013.

BARROS, Eunice Silva et al. Influência da alimentação na lipodistrofia em portadores de HIV-AIDS praticantes de atividade física regular. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFE)**, v.1, n. 2, p. 2, 2007.

BATTALORA, Linda A.; YOUNG, Benjamin; OVERTON, Edgar T. Bones, fractures, antiretroviral therapy and HIV. **Current infectious disease reports**, v. 16, n. 2, p. 1-6, 2014

BEDIMO, Roger et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. **Aids**, v. 26, n. 7, p. 825-831, 2012.

BERNARDINO, Jose I. et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir–ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir–emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. **The lancet HIV**, v. 2, n. 11, p. e464-e473, 2015.

BISCHOFF-FERRARI, Heike A. et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. **JAMA internal medicine**, v. 176, n. 2, p. 175-183, 2016.

BOONTANONDHA, Patawee et al. Vitamin D and calcium supplement attenuate bone loss among HIV-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine/efavirenz: an open-label, randomized controlled trial. **Current HIV Research**, v. 18, n. 1, p. 52, 2020.

BROWN, Todd T.; QAQISH, Roula B. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. **Aids**, v. 20, n. 17, p. 2165-2174, 2006.

BROWN, Todd T.; QAQISH, Roula B. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. **Aids**, v. 20, n. 17, p. 2165-2174, 2006.

CALMY, Alexandra et al. 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.

CANUTO, Juliana Maria Palmeira et al. Risk factors associated with hypovitaminosis D in HIV/aids-infected adults. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 59, p. 34-41, 2015.

CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves de. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, p. 566-575, 2011.

CEBALLOS, María Elena et al. Vitamin D and bone mineral density in HIV newly diagnosed therapy-naive patients without any secondary causes of osteoporosis. **Calcified Tissue International**, v. 104, n. 1, p. 42-49, 2019.

CERVERO, Miguel et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its related risk factor in a Spanish cohort of adult HIV-infected patients: effects of antiretroviral therapy. **AIDS research and human retroviruses**, v. 28, n. 9, p. 963-971, 2012.

CHILDS, Kathryn et al. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. Aids, v. 26, n. 3, p. 253-262, 2012.

CINIGLIA, Nathana, VIANNA, Lucia. Segurança alimentar no brasil e HIV/Aids- Um

panorama atual. **Nutrição em Pauta**. v.28, n.165, p.25-30, 2020.

CINIGLIA, Nathana; VIANNA, Lucia. Estimativa de oferta de vitamina D em Programas dirigidos à população HIV/AIDS. **JIM-Jornal de Investigação Médica**, v. 2, n. 2, p. 128-145, 2021.

COMPSTON, Juliet. Osteoporosis and fracture risk associated with HIV infection and treatment. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 43, n. 3, p. 769-780, 2014.

COZZOLINO, Mario et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1, 25-dihydroxyvitamin D. **Aids**, v. 17, n. 4, p. 513-520, 2003.

CRABTREE, Nicola J. et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 17, n. 2, p. 225-242, 2014.

DA SILVA MONÇÃO, Monique; GONÇALVES, Juliana Lauar; DE BRITO, Patricia Dias. Efeitos da suplementação de vitamina D em adultos com HIV–revisão da literatura. **Revista da Associação Brasileira de Nutrição-RASBRAN**, v. 12, n. 4, p. 201-212, 2021.

DA SILVA, Guilherme Almeida Rosa et al. Association Between Cumulative Time of Use of Antiretroviral Drugs and Vitamin D Deficiency in Brazilian Hiv-Infected Patients. **Mathews Journal of HIV/AIDS**, v. 1, n. 2, p. 1-8, 2016.

DAO, Christine N. et al. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 3, p. 396-405, 2011.

DAVE, Joel A. et al. Antiretroviral therapy, especially efavirenz, is associated with low bone mineral density in HIV-infected South Africans. **PloS one**, v. 10, n. 12, p. e0144286, 2015.

DEEKS, Jonathan J. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. **Systematic reviews in health care**, p. 285-312, 2001.

EAGLING, Vo A.; BACK, D. J.; BARRY, M. G. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. **British journal of clinical pharmacology**, v. 44, n. 2, p. 190-194, 1997.

ECKARD, Allison Ross et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. **Antiviral therapy**, v. 23, n. 4, p. 315-324, 2018.

ECKARD, Allison Ross; MCCOMSEY, Grace A. Vitamin D deficiency and altered bone mineral metabolism in HIV-infected individuals. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 11, n. 3, p. 263-270, 2014.

EJ, Sanders KM Stuart AL Williamson. Simpson JA Kotowicz MA Young D Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 303, p. 1815-1822, 2010.

ERIKSEN, E. F.; MELSEN, F.; MOSEKILDE, L. Histomorphometric analysis of resorption and formation in osteoporotics and controls with a mean age of 61 years. **Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 7, n. 8, p. 999-1002, 1992.

GINDE, Adit A. et al. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 65, n. 3, p. 496-503, 2017.

GOIS, Pedro Henrique França et al. Vitamin D and infectious diseases: simple bystander or contributing factor?. **Nutrients**, v. 9, n. 7, p. 651, 2017.

GÜERRI-FERNÁNDEZ, Robert et al. HIV infection, bone metabolism, and fractures. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, p. 478-483, 2014.

HASKELBERG, Hila; CARR, Andrew; EMERY, Sean. Bone turnover markers in HIV disease. **AIDS Rev**, v. 13, n. 4, p. 240-50, 2011.

HAUG, C. et al. Subnormal serum concentration of 1, 25-vitamin D in human immunodeficiency virus infection: correlation with degree of immune deficiency and survival. **Journal of Infectious Diseases**, v. 169, n. 4, p. 889-893, 1994.

HAVENS, Peter L. et al. Decline in bone mass with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine is associated with hormonal changes in the absence of renal impairment when used by HIV-uninfected adolescent boys and young men for HIV preexposure prophylaxis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 3, p. 317-325, 2017.

HIDRON, Alicia I. et al. Risk factors for vitamin D deficiency among veterans with and without HIV infection. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0124168, 2015.

HIGGINS, Julian PT; THOMPSON, Simon G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statistics in medicine**, v. 21, n. 11, p. 1539-1558, 2002.

*HILEMAN, Corri Lynn O.; OVERTON, E. Turner; MCCOMSEY, Grace A. Vitamin D and bone loss in HIV. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 3, p. 277, 2016.*

HOLICK, Michael F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of clinical endocrinology & metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911-1930, 2011.

HOLICK, Michael F. et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 6, p. 3215-3224, 2005.

HOY, Jennifer F. et al. Immediate initiation of antiretroviral therapy for HIV infection accelerates bone loss relative to deferring therapy: findings from the START bone mineral density substudy, a randomized trial. **Journal of bone and mineral research**, v. 32, n. 9, p. 1945-1955, 2017.

HSIEH, Evelyn; YIN, Michael T. Continued interest and controversy: vitamin D in HIV. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 15, n. 3, p. 199-211, 2018.

INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE TO REVIEW DIETARY REFERENCE INTAKES FOR VITAMIN D. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. (IOM). 2011.

JADAD, Alejandro R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. **Controlled clinical trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

KLASSEN, Karen M. et al. Vitamin D deficiency is common in HIV-infected southern Australian adults. **Antiviral therapy**, v. 21, n. 2, p. 117-125, 2016.

LERMA-CHIPPIRRAZ, Elisabet et al. Validation protocol of vitamin D supplementation in patients with HIV-infection. **AIDS research and treatment**, v. 2016, 2016.

LOURENCETTI, Mayara; ABREU, Marida Morgado de. Use of active metabolites of vitamin D orally for the treatment of psoriasis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, p. 643-648, 2018.

MANSUETO, Pasquale et al. Vitamin D deficiency in HIV infection: not only a bone disorder. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

MASIÁ, Mar et al. Early changes in parathyroid hormone concentrations in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy with tenofovir. **AIDS research and human retroviruses**, v. 28, n. 3, p. 242-246, 2012.

MCCOMSEY, Grace A. et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. **Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 12, p. 1791-1801, 2011.

MORAN, Caitlin A.; NEALE WEITZMANN, M.; OFOTOKUN, Ighowwerha. Bone loss in HIV infection. **Current treatment options in infectious diseases**, v. 9, n. 1, p. 52-67, 2017.

MURAD, Mohammad Hassan et al. The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 10, p. 2997-3006, 2011.

NYLÉN, Hanna et al. Prevalence and risk factors for efavirenz-based antiretroviral treatment-associated severe vitamin D deficiency: A prospective cohort study. **Medicine**, v. 95, n. 34, 2016.

OLALI, Arnold Z. et al. Bone Quality in Relation to HIV and Antiretroviral Drugs. **Current HIV/AIDS Reports**, p. 1-16, 2022.

- REIS, Ana Catarina et al. Relação entre sintomatologia psicopatológica, adesão ao tratamento e qualidade de vida na infecção HIV e AIDS. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 23, p. 420-429, 2010.
- RODRIGUEZ, M. et al. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients. **AIDS research and human retroviruses**, v. 25, n. 1, p. 9-14, 2009.
- RODRIGUEZ, M. et al. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients. **AIDS research and human retroviruses**, v. 25, n. 1, p. 9-14, 2009.
- ROVNER, A. J. et al. Effect of high-dose cholecalciferol (vitamin D3) on bone and body composition in children and young adults with HIV infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Osteoporosis international**, v. 28, n. 1, p. 201-209, 2017.
- SBEM. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Vitamina D: Novos Valores de Referência [Internet]. 2017. Available from: <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referência>.
- SHIVAKOTI, Rupak et al. Prevalence and risk factors of micronutrient deficiencies pre- and post-antiretroviral therapy (ART) among a diverse multicountry cohort of HIV-infected adults. **Clinical nutrition**, v. 35, n. 1, p. 183-189, 2016.
- SMITH, Helen et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Rheumatology**, v. 46, n. 12, p. 1852-1857, 2007.
- STATA CORP. Stata Statistical Software/SE. Release 7.0 College Station (TX) ed, 2002.
- STELLBRINK, Hans-Jürgen et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 8, p. 963-972, 2010.
- SUDFELD, Christopher R. et al. Vitamin D status is associated with mortality, morbidity, and growth failure among a prospective cohort of HIV-infected and HIV-exposed Tanzanian infants. **The Journal of nutrition**, v. 145, n. 1, p. 121-127, 2015.

SZULC, P.; DELMAS, P. D. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. **Osteoporosis International**, v. 19, n. 12, p. 1683-1704, 2008.

TEXEIRA, Nayra Do Socorro Caldas et al. Effect of vitamin D3 supplementation on HIV-infected adults: a systematic review. **Nutrición hospitalaria: Organo oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral**, v. 36, n. 5, p. 1205-1212, 2019.

THEODOROU, Maria et al. Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV-infected patients. **Clinical nutrition**, v. 33, n. 2, p. 274-279, 2014.

UNAIDS. *Fact sheet - latest statistics on the status of the AIDS epidemic*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2020.

VALCOUR, A. et al. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 11, p. 3989-3995, 2012.

VIANNA, Lucia Marques. A influência das vitaminas D e E na composição de fosfolípidios de membrana. **Nutrição Brasil**, v. 1, n.3, p.161-164,2002.

VIANNA, Lucia Marques. Novas fronteiras de atuação desta fascinante vitamina D. **Nutrição Brasil**, v. 16, n. 2, p. 63-64, 2017.

VIARD, Jean-Paul et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. **Aids**, v. 25, n. 10, p. 1305-1315, 2011.

VON MOLTKE, Lisa L. et al. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 38, n. 2, p. 106-111, 1998.

YIN, Michael T. et al. A randomized placebo-controlled trial of low versus moderate dose Vitamin D3 supplementation on bone mineral density in postmenopausal women with HIV. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 80, n. 3, p. 342, 2019.

ANEXO 1: PRÓSPERO

PROSPERO is currently prioritising submissions related to COVID-19. To enable us to focus on these submissions, and to avoid additional delay, during the pandemic we will automatically publish submissions that have been waiting more than 30 days for registration.

This applies to your systematic review "The effectiveness of vitamin D supplementation in improving bone mineral density in HIV / AIDS individuals - a meta-analysis" which was published on our website on Apr 16, 2021.

The records will be published exactly as submitted, without review by the PROSPERO team, so the public record will indicate:

"To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility"

Review owners have always been responsible for the quality and content of PROSPERO records, and high-quality well-written records will continue to speak for themselves.

Your registration number is: CRD42021243304

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility and remember to update your record when your review is published. You can log in to PROSPERO and access your records at

<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>