

# REABSORÇÃO NO METABOLISMO ÓSSEO DE PACIENTES HIV-POSITIVOS

## REABSORPTION IN BONE METABOLISM OF HIV-POSITIVE PATIENTS

ANTONIO CARLOS SILVA-SANTOS, MARCOS ALMEIDA MATOS, BERNARDO GALVÃO-CASTRO

### RESUMO

Introdução: Pacientes infectados pelo HIV apresentam osteoporose ou osteopenia densitométrica numa taxa de 28 a 50%. O objetivo deste estudo é verificar alterações na taxa de reabsorção/formação destes pacientes. Material e Métodos: Realizou-se revisão sistemática com metanálise de estudos controlados que avaliaram a associação entre osteopenia e/ou alterações no metabolismo ósseo com a infecção pelo HIV. Todos os estudos que incluíam osteocalcina ou NTX com marcadores respectivos de formação e reabsorção ósseos foram incluídos. Cinco estudos foram classificados como evidência classe III e envolveram 456 indivíduos HIV positivos e 590 controles. O NTX teve aumento significativo ( $p < 0.00014$ ) no grupo HIV-positivo, enquanto osteocalcina não se mostrou alterada. Conclusão: O presente estudo permite concluir que, durante a infecção pelo HIV, o marcador NTX está significativamente elevado, refletido alta atividade reabsorptiva no tecido ósseo. Isto aponta um papel importante na atividade osteoclástica na perda óssea de pacientes HIV-positivos.

**Descritores:** HIV. Doenças ósseas metabólicas. Reabsorção óssea.

**Citação:** Silva-Santos AC, Matos MA, Galvão-Castro B. Reabsorção no metabolismo ósseo de pacientes hiv-positivos. *Acta Ortop Bras.* [periódico na Internet]. 2009;17(2):50-2. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>.

### SUMMARY

Introduction: HIV-infected patients show osteoporosis or densitometric osteopenia at a rate of 28-50%. The objective of this study is to check the changes on reabsorption/development rates on these patients. Materials and Methods: A systematic review was carried out with meta-analysis of controlled studies assessing the correlation between osteopenia and/ or bone metabolism changes with HIV infection. All studies including osteocalcin or NTX with corresponding markers of bone development and reabsorption were included. Five studies were classified as class-III evidence, and involved 456 HIV-positive individuals and 590 controls. NTX had a significant increase ( $p < 0.00014$ ) on the HIV-positive group, while osteocalcin has shown to be unchanged. Conclusion: This study allows us to conclude that, during HIV infection, the NTX marker is significantly high, reflecting a high reabsorptive activity on the bone tissue. This suggests an important role on osteoclastic activity in bone loss for HIV-positive patients.

**Keywords:** HIV. Bone diseases, metabolic. Bone resorption.

**Citation:** Silva-Santos AC, Matos MA, Galvão-Castro B. Reabsorption in bone metabolism of hiv-positive patients. *Acta Ortop Bras.* [serial on the Internet]. 2009;17(2):50-2. Available from URL: <http://www.scielo.br/aob>.

### INTRODUÇÃO

Pacientes infectados pelo HIV apresentam osteopenia ou osteoporose densitométrica numa proporção que varia de 28 a 50%, contra percentual de 16% esperado para a população geral.<sup>1,2</sup> Também já ficou evidenciado que os pacientes HIV-positivos apresentam significativas alterações em marcadores bioquímicos da atividade metabólica óssea, tais como piridinolinas, fosfatase alcalina, NTX, CTX, hidroxiprolina e osteocalcina, dentre outros.

A resposta imune relacionada à infecção pelo HIV produz ativação de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucinas e fatores de crescimento que alteram a inter-relação da unidade metabólica óssea (osteoblastos e osteoclastos).<sup>3</sup> Uma proteína encontrada no próprio vírus (proteína viral TAX), que contribui para sua replicação e para o desenvolvimento da imunodeficiência, está intimamente envolvida com estas alterações.<sup>4,5</sup>

A AIDS também se relacionada com múltiplos fatores de risco para osteopenia, produzindo numerosas alterações metabólicas e endócrinas que levam a perda de apetite, peso corporal e diminuição da capacidade funcional.<sup>6</sup> Além disto, a terapia anti-retroviral tem sido apontada como fator de desequilíbrio do metabolismo ósseo e pode contribuir de forma importante para perda de massa óssea.<sup>7</sup>

Definir se estas alterações são originárias de aumento da atividade osteoclástica (reabsorção) ou da inibição da atividade osteo-

blástica (formação) é fundamental para estratégias terapêuticas eficientes. A despeito disto, a maior parte das publicações que estudaram a atividade de marcadores de reabsorção e formação ósseas não demonstrou poder estatístico suficiente para conclusões definitivas. O objetivo do nosso estudo é verificar a existência de alterações na relação reabsorção/formação óssea em pacientes HIV-positivos; para tanto, utilizamos uma meta-análise dos estudos relevantes que avaliaram níveis de NTX (marcador de reabsorção) e de osteocalcina (marcador de formação) neste grupo de pacientes.

### MÉTODOS

Nós conduzimos uma revisão sistemática com meta-análise de estudos controlados que avaliaram associação entre osteopenia e/ou alterações do metabolismo ósseo com a infecção pelo HIV. Foram analisados todos os estudos que incluíram osteocalcina como marcador de formação óssea e NTX como marcador de reabsorção. O objetivo primário foi verificar se estes marcadores encontravam-se alterados nos pacientes HIV-positivos, sugerindo interferência com o metabolismo ósseo. Foram selecionados estudos controlados que envolviam pacientes HIV positivos, independente de estarem ou não em tratamento com Inibidores de Protease.

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

## Busca na literatura

Para a identificação de estudos relevantes, realizamos uma busca nos últimos vinte anos (1987 para 2007) nas bases de dados: MEDLINE, LILACS e EMBASE analisando a relação entre HIV e Marcadores do Metabolismo Ósseo. Os estudos foram selecionados em todos os idiomas e os seguintes termos (em inglês) foram utilizados para a busca, isoladamente ou em associação: HIV; osso; osteoporose; osteopenia; osteocalcina e NTX. Também pesquisamos e selecionamos publicações listadas nas referências bibliográficas dos artigos selecionados para complementar a busca.

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios inclusão da Meta-análise foram: estudos que analisavam osteopenia e/ou alterações do metabolismo ósseo em pacientes HIV positivos, controlados que apresentassem pelo menos dois grupos para comparação (ex. HIV positivo versus HIV negativo) e que apresentavam como variável de análise pelo menos um dos marcadores em estudo (osteocalcina ou NTX).

Os estudos eram classificados de acordo com seu nível de evidência, conforme sugerido pelo *Centre for Evidence-Based Medicine*.<sup>8</sup> De cada artigo selecionado, eram extraídas as seguintes informações: fonte de dados, desenho do estudo, critérios de inclusão e exclusão dos pacientes, medias de osteocalcina e de NTX, numero de indivíduos nos grupos HIV + e -, número de indivíduos nos grupos em tratamento, com e sem Inibidores de protease.

## MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Todos os estudos selecionados foram apresentados distribuídos em tabelas de estatística descritiva. Realizou-se meta-análise pelo método dos efeitos randômicos tendo em vista a heterogeneidade dos estudos. Utilizou-se como variável de desfecho a diferença de média padronizada (DMP) para cada estudo. A DMP é uma variável contínua adequada para meta-análises onde os estudos primários utilizam também este tipo de variável, assim como no caso da dosagem de osteocalcina e NTX. O efeito combinado dos estudos foi avaliado pelo teste Z e a heterogeneidade foi verificada pelo teste Q de Cochran, adotando-se para ambos, significância quando p era menor que 0,05. Os resultados da meta-análise foram apresentados em tabelas.

## RESULTADOS

Nossa estratégia de busca gerou 42 artigos, mas apenas cinco desses preencheram completamente os critérios de inclusão e foram selecionados para a meta-análise. Estes estudos somaram 456 indivíduos HIV-positivos e 590 controles. Não foi possível analisar os resultados de acordo com idade, sexo e gravidade da doença. Todos os estudos selecionados foram classificados com nível classe III de evidência (tipo caso-controle).

A despeito de diferentes métodos utilizados nas análises laboratoriais, os resultados foram apresentados na mesma unidade de medida e, desta forma, podem ser considerados equivalentes e adequados para análise estatística. Os resultados do tratamento metanalítico estão apresentados nas Tabelas 1 e 2.

**Tabela 1 - Avaliação do marcador ósseo NTX em pacientes HIV-positivos.**

Estudo	DMP	IC (superior)	IC (inferior)	Peso (W)
Dolan	-3,26736	-3,01435	-3,52038	60,00852
Teichmann	-4,5759	-4,31945	-4,83236	58,40958
Mora	-6,82527	-6,5116	-7,13894	39,04475

DMP global = -2,92219 (erro padrão = 0,76763), P = 0,00014, Q = 0,00000  
DMP – diferença de média padronizada, IC – intervalo de confiança.

**Tabela 2 - Avaliação do marcador ósseo osteocalcina em pacientes HIV-positivos.**

Estudo	DMP	IC (superior)	IC (inferior)	Peso (W)
Dolan	-1,51907	-1,22434	-1,81379	44,22648
Teichmann	2,995975	3,455552	2,536399	18,18847
Amiel	0,032517	0,303915	0,23888	52,1555
Bruera	-0,11863	0,277511	-0,51477	24,48018

ES global = 0,280819 (SE = 0,7309), P = 0,70283, Q = 0,00000  
DMP – diferença de média padronizada, IC – intervalo de confiança.

Cinco estudos foram selecionados para análise, a saber, Mora et al 2004<sup>9</sup>, Dolan et al 2004<sup>10</sup>, Amiel et al 2003<sup>11</sup>, Bruera et al 2003<sup>12</sup>, Teichmann et al 2003.<sup>13</sup> Abaixo, apresentamos as principais características individuais de cada artigo.

Mora et al<sup>9</sup> realizaram estudo longitudinal em 32 indivíduos infectados pelo HIV com exposição ao HAART (agentes antiretrovirais altamente ativos), comparado-os com 381 voluntários da mesma idade. As variáveis de estudo foram DMO (densidade mineral óssea) avaliada por DEXA, fosfatase alcalina óssea e NTX, mensurados no soro e na urina. Os dados confirmaram a presença de baixa DMO e prejuízo no metabolismo ósseo no grupo HIV-positivo.

Dolan et al.<sup>10</sup> avaliaram 84 mulheres infectadas pelo HIV e 63 mulheres saudáveis de idade, peso corporal e etnia semelhantes. Além de marcadores ósseos (OC e NTX), foi avaliada também a DMO, permitindo concluir que as mulheres infectadas pelo vírus HIV apresentaram massa óssea reduzida.

Amiel et al.<sup>11</sup> em estudo transversal, avaliaram 148 homens infectados pelo HIV estratificados de acordo com seu tratamento anti-retroviral. Foi avaliada a DMO através da densitometria óssea, além dos marcadores do metabolismo ósseo (OC e NTX). Não foi demonstrado nenhum efeito do tratamento sobre o metabolismo ósseo, mas houve perda de massa óssea nos pacientes infectados pelo HIV, independente do tratamento. Essa baixa DMO esteve em parte relacionada com baixo peso corporal e aumento da reabsorção óssea.

Bruera et al.<sup>12</sup> estudaram 142 indivíduos entre 20 e 45 anos, divididos em 4 grupos: A, 33 pacientes infectados pelo HIV virgens de tratamento; B1, 36 soropositivos para HIV com mais de um ano de uso da terapia antiretroviral (sem inibidor de protease); B2, 42 soropositivos em uso de terapia antiretroviral por mais de um ano (inibidor de protease); B3, 15 indivíduos saudáveis (controle). A DMO foi avaliada pela densitometria óssea e por diversos marcadores do metabolismo ósseo. A DMO foi significativamente menor em indivíduos infectados pelo HIV, mas não houve diferença entre o grupo virgens de tratamento e os demais grupos.

Teichmann et al.<sup>13</sup> estudaram a DMO e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo em 50 pacientes infectados pelo HIV versus controles. Nenhum dos pacientes recebia inibidor de transcriptase reversa ou inibidor de protease, nem vitamina D ou suplementação de cálcio. Houve associação entre baixos níveis de marcadores de formação óssea e aumento da reabsorção óssea.

## DISCUSSÃO

A osteopenia em paciente HIV positivos já é um fato estabelecido na literatura científica<sup>1,2,6</sup>, entretanto, as causas e fatores associados que poderiam esclarecer a perda de massa óssea neste grupo de indivíduos permanece como desafio necessário para prevenir ou minorar esta importante comorbidade associada ao HIV/AIDS. Nossos resultados permitiram concluir que o marcador de reabsorção óssea, NTX, encontra-se significativamente elevado no grupo HIV positivo enquanto que o marcador de formação óssea, Osteocalcina, encontra-se discretamente reduzido no grupo HIV positivo, porem sem significância estatística.

Os estudos selecionados foram heterogêneos (teste Q de Cochran), a despeito deste fato, nós não realizamos uma análise clássica de sensibilidade tendo em vista o pequeno número de estudos que preenchem os critérios de inclusão encontrados na busca da literatura. Apesar disto, foi possível supor que as principais fontes de heterogeneidade foram o pequeno tamanho de amostral, falta de poder estatístico dos estudos e heterogeneidade dos pacientes incluídos no grupo HIV positivo de cada estudo individualmente.

Nossa meta-análise se consistiu de estudos de evidência Classe III (caso-controle, basicamente) e estas pesquisas não são concebíveis para provar etiologia, mas apenas associação entre variáveis. Uma Meta-análise, entretanto, pode corrigir parte dos problemas individuais de cada estudo, melhorando confiabilidade e conferindo maior poder aos resultados; os cinco estudos analisados individualmente tendem a mostrar que os marcadores do metabolismo ósseo não apresentam diferenças quando analisamos os grupos HIV positivo e negativo. Quando realizamos a meta-análise, o marcador de reabsorção NTX, ao contrário do que ocorreu nos estudos individuais, aparece significativamente aumentado ( $p < 0,00014$ ) no grupo HIV positivo (Tabela 1).

O aumento do NTX indica que a osteopenia (perda óssea) observada em pacientes HIV positivos pode ser creditada a aumento da atividade osteoclástica relacionada à infecção viral.<sup>14</sup> A formação óssea, entretanto, medida pelo marcador osteocalcina, não apresentou alteração significativa; diminuição da formação óssea não parece contribuir para a osteopenia, assim como formação aumentada não esteve associada como fator protetor. Estes achados podem indicar que o aumento da reabsorção, isoladamente, é a principal causa da perda da massa óssea neste grupo de pacientes.

Muitas são as causas possíveis para explicar o aumento da reabsorção osteoclástica destes indivíduos. A infecção por HIV está associada a numerosas comorbidades que conduzem a hipotatividade do sistema músculo-esquelético e também a complicações metabólicas e endócrinas que causam perda de peso, hipogonadismo, diminuição da capacidade orgânica e aumento do catabolismo; estas complicações são fatores de risco conhecidos associados à perda de massa óssea.<sup>6</sup> A infecção pelo HIV também pode influenciar direta ou indiretamente aumento da atividade osteoclástica pela interação entre resposta imune e homeostase óssea.

Vários autores têm demonstrado que citocinas liberadas pela resposta imune inflamatória, tais como IL1, IL3, IL4, IL6, and IL11, TNF- $\alpha$  e vários CSFs, incluindo MCSF, estão implicados no controle

da diferenciação e ativação osteoclástica<sup>15</sup>, aumentando a reabsorção óssea.<sup>16,17</sup> Outro mecanismo proposto para explicar o aumento da atividade osteoclástica envolve a hiperexpressão de citocinas e fatores de crescimento específicos; aumento nos níveis de IL4 ou TGF $\beta$  no osso pode resultar em perda de massa óssea que provavelmente se deve a efeitos primários sobre osteoblastos.<sup>6,15,16,17</sup>

A ativação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 e TNF- $\alpha$ , apresenta importante papel na patogênese da AIDS.<sup>(3)</sup> Essa ativação pró-inflamatória contribui para a replicação viral, para o desenvolvimento da imunodeficiência e para o aparecimento de algumas manifestações clínicas, especialmente anormalidades endócrinas vistas em pacientes infectados pelo HIV.<sup>3,6,18</sup>

Vários citocinas e fatores de crescimento parecem estar envolvidos na modulação de osteoblastos e osteoclastos.<sup>6,18-20</sup> Tem sido demonstrado que a proteína viral TAX poderia desempenhar papel importante em patologias ósseas pela indução de genes responsáveis por múltiplas citocinas, tais como IL-6, IL2R TNF-alpha, bem como GM-CSF, que modulam osteoclastos e aumentam a reabsorção óssea.<sup>6,18-20</sup> De fato, a associação entre estas citocinas e o remodelamento ósseo tem sido verificado em várias doenças osteo-metabólicas, incluindo osteoporose pos-menopausa.<sup>4,5</sup>

Nossos dados trazem contribuição original para o tema, indicando que o aumento da atividade osteoclástica pode ser responsável pela perda de DMO neste grupo de paciente. A confirmação destes achados oferece importante subsídio para justificar terapêuticas anti-reabsorptivas, tais como o uso de bisfosfonatos, no tratamento da osteopenia em pacientes HIV-positivos. Acreditamos que vários fatores podem contribuir para aumento da reabsorção óssea osteoclastica nestes pacientes. Dentre os quais destacamos a influência de comorbidades que debilitam fisicamente os pacientes e a interação da resposta inflamatória imune com a homeostase óssea, por ação direta no osteoclasto ou por ação indireta mediada pelos osteoblastos. Ainda serão necessários estudos que foquem claramente todos estes aspectos fisiopatológicos para esclarecer a verdadeira origem do aumento da atividade reabsorptiva osteoclástica em indivíduos infectados pelo HIV.

## CONCLUSÃO

Nossos dados permitiram concluir que durante o curso da infecção pelo HIV o marcador de reabsorção óssea NTX encontrasse significativamente elevado, indicando alta atividade reabsorptiva do tecido ósseo. Estes dados apontam para um papel importante da atividade osteoclástica na perda óssea em pacientes HIV positivos.

## REFERÊNCIAS

1. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL et al. Accelerated bone mineral loss in HIV infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14:63-7.
2. Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Noguez X, Diez A. Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? *AIDS*. 2001;15:807-8.
3. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature*. 1996;384:529-34.
4. Brinkman K, Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*. 1998;12:1735-44.
5. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2000;14:F25-32.
6. Annapoorna N, Rao V G, Reddy NS, Rambabu P, Rao SKS. Na increased risk of osteoporosis during acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Med Sci*. 2004;1:152-64.
7. Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340:1740-50.
8. Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford, UK. Available from: URL: www.cebm.net, acessado em 24 Agosto, 2007.
9. Mora S, Zamproni I, Beccio S, Bianchi R, Giacomet V, Viganò A. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:24-8.
10. Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, Sullivan MP, Aliabadi N, Grinspoon S. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS*. 2004;18:475-83.
11. Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N'Guyen T, Lajeunie E et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res*. 2004;19:402-9.
12. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:1917-23.
13. Teichmann J, Stephan E, Lange U, Discher T, Friese G, Lohmeyer J et al. Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy. *J Infect*. 2003;46:221-7.
14. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11:S2-17.
15. Jilka RL. Cell biology of osteoclasts and osteoblast and the hormones and cytokines that control their development and activity. Report of the 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the European Calcified Tissue Society. June, 2001.
16. Aukrust P, Haug CJ, Ueland T, Lien E, Muller F, Espevik T et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of normalization of the bone-remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:145-50.
17. Kong YY, Penninger JM. Molecular control of bone remodeling and osteoporosis. *Exp Gerontol*. 2000;35:947-56.
18. Hofbauer LC, Heufelder AE. Endocrine implications of human immunodeficiency virus infections. *Medicine*. 1996;75:262-78.
19. Kuhne CA, Heufelder AE, Hofbauer LC. Bone and mineral metabolism in human immunodeficiency virus infection. *J Bone and Miner Res*. 2001;16:2-9.
20. Serrano S, Marinosa ML, Soriano JC, Rubies-Prat J, Aubia J, Nacher M. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1 infected patients. A histomorphometric study. *Bone*. 1995;16:185-91.