

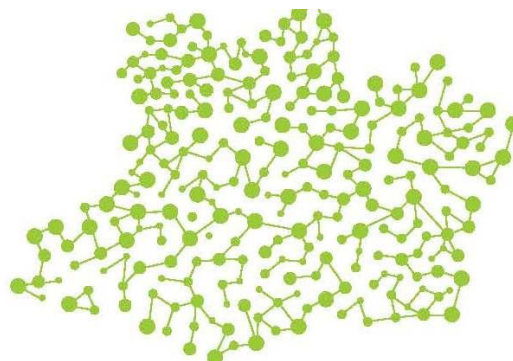


**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**



**NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
VIVENDO COM HIV/AIDS ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO NO AMAZONAS, BRASIL**

LUCIANA LOBATO DE OLIVEIRA



MANAUS

2024

LUCIANA LOBATO DE OLIVEIRA

**NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
VIVENDO COM HIV/AIDS ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO NO AMAZONAS, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, para obtenção do grau de *Mestre em Doenças Tropicais e Infeciosas*.

Orientadora: Prof^a. Dra. Camila Helena Aguiar Bôtto de Menezes

Coorientadora: Prof^a. Dra. Solange Dourado de Andrade

MANAUS

2024

FICHA CATALOGRÁFICA**Ficha Catalográfica**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

L796nn de Oliveira, Luciana Lobato
Níveis séricos de vitamina D em crianças e adolescentes
vivendo com HIV/AIDS atendidos na FMT/HVD /
Luciana Lobato de Oliveira. Manaus : [s.n], 2023.
76 f.: color.; 29 cm.

Dissertação - Pós-graduação em Medicina Tropical -
Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2023.
Inclui bibliografia
Orientador: Camila Helena Aguiar Bôto de Menezes
Coorientador: Solange Dourado de Andrade

1. HIV. 2. insuficiência de vitamina D. 3. pediatria.
I. Camila Helena Aguiar Bôto de Menezes (Orient.). II.
Solange Dourado de Andrade (Coorient.). III.
Universidade do Estado do Amazonas. IV. Níveis séricos
de vitamina D em crianças e adolescentes vivendo com
HIV/AIDS atendidos na FMT/HVD

FOLHA DE JULGAMENTO

**NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV/AIDS ATENDIDOS NA
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA
DOURADO NO AMAZONAS, BRASIL**

LUCIANA LOBATO DE OLIVEIRA

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

Presidente

Membro

Membro

AGRADECIMENTOS

A Deus, que está em todos os momentos comigo e me permite alcançar todos os meus sonhos.

À minha amada família, minha mãe Maria do Perpétuo Socorro Lobato, meus irmãos Júnior e Emanuel. Sem a ajuda de vocês eu não chegaria até aqui. Amo vocês!

À minha orientadora Dra. Camila Bôtto, por sua dedicação, companheirismo e paciência e por todo conhecimento transmitido a mim durante esta jornada. Sou imensamente grata!

À minha coorientadora Dra. Solange Dourado, por ter me recebido de braços abertos no ambulatório de infectologia pediátrica e por seu inspirador trabalho com as crianças e os adolescentes que vivem com HIV.

Ao Grupo de Pesquisa de Doenças Infecciosas em Crianças e Adolescentes (GPDICA), pela troca de experiências e conhecimento durante as reuniões.

À Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, pela honra de ser aluna desta instituição reconhecida internacionalmente pelo trabalho em prol da ciência.

À Universidade do Estado do Amazonas, por manter este convênio com a Fundação de Medicina Tropical, por disponibilizar seus espaços físicos e virtuais para estudo, para a prática docente e para outros aperfeiçoamentos acadêmicos através da base de periódicos da CAPES e do *UptoDate*®.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo incentivo a pesquisa em nosso país e auxílio financeiro através da bolsa.

Aos coordenadores e ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical UEA/FMT-HVD, em especial aos professores que ministraram as disciplinas no período 2021-2023.

Aos funcionários do setor administrativo da FMT-HVD, do ambulatório de infectologia pediátrica, TI, biblioteca e secretaria do PPGMT.

Aos colegas da turma de mestrado, em especial a Thais Oliveira, Elizabeth Larissa Ikino, Adriana Dantas, Suellen Ferezin, Lybia Sarraff e Maianne Dias.

Aos pacientes, por terem aceitado participar do estudo e assim contribuir com o aprimoramento do conhecimento sobre o HIV.

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES),
responsável pelo pagamento da bolsa.

EPÍGRAFE

“Primeiro, tenha um ideal prático definido e claro; uma meta, um objetivo. Segundo, tenha os meios necessários para atingir seus fins; sabedoria, dinheiro, materiais e métodos. Terceiro, ajuste todos os seus meios para esse fim.”

(Aristóteles)

RESUMO

A vitamina D é importante para o metabolismo do cálcio e do fósforo. Juntamente ao Paratormônio (PTH) e ao Fator de Crescimento Fibroblástico 23 (FGF 23), a forma ativa da vitamina D, a 1,25(OH)₂D, atua para manter os níveis séricos do cálcio e fósforo dentro da faixa necessária para a adequada cristalização da matriz de colágeno óssea. Nos últimos anos, diversos estudos de base populacional mostraram uma alta prevalência de hipovitaminose D em indivíduos saudáveis. Da mesma forma, alguns estudos realizados na população de pessoas vivendo com HIV/Aids encontraram elevadas taxas de hipovitaminose D, tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes. Paralelamente, vem sendo demonstrada a ocorrência de redução da massa óssea em pessoas vivendo com HIV/Aids. Sabe-se que níveis adequados de vitamina D são necessários para a aquisição de massa óssea, e que uma boa parcela é adquirida durante a infância e adolescência. Dessa forma, o presente estudo objetiva estimar a prevalência de hipovitaminose D nas crianças e adolescentes vivendo com HIV/Aids que são acompanhadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT/HVD) e analisar fatores associados a alteração dos níveis séricos de vitamina D.

Palavras-chave: HIV, crianças, adolescentes, deficiência de vitamina D

ABSTRACT

Vitamin D is important for calcium and phosphorus metabolism. Along with Parathormone (PTH) and Fibroblast Growth Factor 23 (FGF 23), the active form of vitamin D, 1,25(OH)₂D, acts to maintain serum calcium and phosphorus levels within the range needed for adequate crystallization of the bone collagen matrix. In recent years, several population-based studies have shown a high prevalence of hypovitaminosis D in healthy individuals. Likewise, some studies carried out in the population of people living with HIV/AIDS found high rates of hypovitaminosis D, both in adults and in children and adolescents. At the same time, the occurrence of reduced bone mass in people living with HIV/AIDS has been demonstrated. It is known that adequate levels of vitamin D are necessary for the acquisition of bone mass, and that a good portion is acquired during childhood and adolescence. Thus, the present study aims to estimate the prevalence of hypovitaminosis D in children and adolescents living with HIV/AIDS who are followed up at the Pediatric Infectology clinic from the Dr. Heitor Vieira Dourado Tropical Medicine Foundation (FMT/HVD) and to analyze factors associated with change in serum vitamin D levels.

Keywords: HIV, children, adolescents, vitamin D deficiency

RESUMO LEIGO

A vitamina D é importante para manter os níveis de cálcio e fósforo dentro da faixa de normalidade. Nos últimos anos, diversos estudos mostraram uma alta taxa de deficiência de vitamina D em indivíduos saudáveis. Da mesma forma, alguns estudos realizados na população de pessoas vivendo com HIV/AIDS, encontraram elevadas taxas de deficiência de vitamina D, tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes. Estudos vem mostrando também a ocorrência de redução da massa óssea em pessoas vivendo com HIV/AIDS, ou seja, com o tempo os ossos estão se tornando mais fracos. Sabe-se que níveis adequados de vitamina D são necessários para adquirir uma massa óssea forte, e que essa aquisição se dá principalmente durante infância e adolescência. Dessa forma, entende-se que é necessário conhecer as alterações dos níveis de vitamina D dessas crianças e adolescentes e os possíveis fatores relacionados.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Taxa de detecção de infecção pelo HIV em gestantes, Aids em menores de 5 anos, taxas de detecção de Aids, coeficiente de mortalidade por Aids e número de casos de HIV, por ano	2
Figura 2. Taxa de detecção de gestantes com HIV (por 1.000 nascidos vivos), segundo UF e capital de residência	3
Figura 3. Taxa de detecção de Aids (por 100.000 hab.) segundo UF e capital de residência	3
Figura 4. Taxa de detecção de Aids (por 100.000 hab.) em menores de cinco anos, segundo UF e capital de residência	4
Figura 5. Estrutura da partícula do HIV-1	5
Figura 6. Diagrama esquemático do ciclo de replicação do HIV	6
Figura 7. Diagrama do curso clínico da infecção pelo HIV na ausência de tratamento	7
Figura 8. Síntese, metabolismo e principais tecidos-alvo da forma ativa da vitamina D	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais dos participantes do estudo	31
Tabela 2. Distribuição da frequência dos níveis de 25(OH)D < 30ng/ml entre os participantes	32
Tabela 3. Análise univariada e multivariada de características comumente associadas a níveis de insuficiência/deficiência de 25 (OH)D	33
Tabela 4. Análise univariada e multivariada de características possivelmente associadas a alterações metabólicas, pior evolução da infecção pelo HIV e baixa estatura	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Categorias imunológicas da infecção pelo HIV	8
Quadro 2. Categorias clínicas da infecção pelo HIV – CDC	8
Quadro 3. Classes dos antirretrovirais atualmente disponíveis no Brasil	9
Quadro 4. Definição de suficiência, insuficiência e deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes	20

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

1,25(OH)₂D	1,25-dihidroxi-vitamina D
25(OH)D	25-hidroxi-vitamina D
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AZT	Zidovudina
ARV	Antirretroviral
ATP	Adenosina Trifosfato
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CV	Carga Viral
DBP	Proteína ligadora da vitamina D
dL	Decilitro
DMO	Densidade Mineral Óssea
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DTG	Dolutegravir
EFZ	Efavirenz
GP	Glicoproteína
g	Grama
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV-1	Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1
HIV-2	Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2
HTLV-III	Vírus Linfotrópico Humano tipo III
IMC	Índice de Massa Corporal
INI	Inibidores de integrase
INT	Integrase
IP	Inibidores de protease
ITRN	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNN	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

L	Litro
LAV	Vírus associado à linfadenopatia
LPV	Lopinavir
ng/dL	Nanograma por decilitro
nmol/L	Nanomol por litro
NVP	Nevirapina
PROT	Protease
PTH	Paratormônio
PVHA	Pessoa vivendo com HIV/Aids
RAL	Raltegravir
RNA	Ácido Ribonucleico
RT	Transcriptase Reversa
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
TARV	Terapia Antirretroviral
TB	Tuberculose
TDF	Tenofovir
3TC	Lamivudina
TV	Transmissão vertical
UF	Unidade da federação
UI	Unidades Internacionais
VDR	Receptor de vitamina D

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	HIV/Aids	1
1.1.1	Histórico	1
1.1.2	Epidemiologia do HIV/Aids na população pediátrica e adulta no Mundo, Brasil e Amazonas	1
1.1.3	Características moleculares, formas de transmissão e fisiopatologia	5
1.1.4	Características clínicas e estadiamento da infecção pelo HIV	7
1.1.5	Terapia antirretroviral	9
1.1.6	Monitorização do tratamento	11
1.1.7	HIV e vitamina D	14
1.2	VITAMINA D	16
1.2.1	Síntese e metabolismo	16
1.2.2	Funções	18
1.2.3	Definição de Hipovitaminose D	18
1.2.4	Fatores de risco para hipovitaminose D	20
1.2.5	Consequências da hipovitaminose D para a saúde musculoesquelética.....	20
1.3	RELEVÂNCIA	21
1.4	HIPÓTESES	21
2	OBJETIVOS	22
2.1	GERAL.....	22
2.2	ESPECÍFICOS	22
3	PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	22
3.1	MANUSCRITO CIENTÍFICO	22
4	LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS.....	51
5	CONCLUSÃO	51
6	REFERÊNCIAS.....	51
7	ANEXOS E APÊNDICES	55
7.1	PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO	55
7.2	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	61
7.3	PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	63
7.4	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	67
7.5	EQUIPE.....	70

1 INTRODUÇÃO

1.1 HIV/Aids

1.1.1 Histórico

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS, do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) foi primeiramente reconhecida como uma nova doença em 1981, quando o *Centers for Diseases Control* (CDC) publicou um boletim com o relato de cinco casos de homens com pneumonia por *Pneumocystis carinni* diagnosticados em Los Angeles, nos Estados Unidos.(1) Em 1983, um retrovírus linfocitopático foi identificado como o agente causador, recebendo inicialmente as denominações de vírus associado à linfadenopatia (LAV) e vírus Linfotrópico Humano tipo III (HTLV-III). Somente em 1986, recebeu o nome definitivo de vírus da Imunodeficiência Humana, ou *Human Immunodeficiency virus* (HIV).(2-4)

1.1.2 Epidemiologia do HIV/Aids na população pediátrica e adulta no Mundo, Brasil e Amazonas

Em 2022, 39 milhões de pessoas viviam com HIV no Mundo; destas, 37,5 milhões tinham 15 anos de idade ou mais e 1,5 milhão eram crianças de 0 a 14 anos de idade. Mulheres e meninas correspondiam a 53% de todas as pessoas com HIV e 29,8 milhões estavam recebendo TARV (76% dos adultos com idade igual ou superior a 15 anos e 52% das crianças com idade de 0 a 14 anos).(5)

No Brasil, em 2022, 990 mil pessoas viviam com HIV, dentre as quais 135.375 estavam na faixa etária pediátrica.(5) Em 2022, foram notificados 43.403 casos de HIV, dos quais 6.200 (14,3%) na região Norte. Entre 2020 e 2022, o número de casos de infecção pelo HIV aumentou 17,2% no Brasil, com destaque para região Norte (35,2%).(6)

Em 2022, as novas infecções em mulheres em idade reprodutiva, entre 15 e 49 anos, corresponderam a 78,3% do total no sexo feminino. De 2000 a

junho de 2023, foram notificadas 158.429 gestantes / parturientes / puérperas infectadas pelo HIV. No ano de 2022, foram detectadas 7.943 gestantes com infecção pelo HIV, sendo 13,3% na região Norte. A taxa nacional de detecção de gestantes com infecção pelo HIV teve um discreto aumento em 2022, atingindo 3,1 gestantes / mil nascidos vivos (NV). A região Norte foi a segunda que mais apresentou incremento (52,8%), quando comparados os anos de 2012 e 2022. (Figura 1)(6)

Entre 2012 e 2022, os casos de Aids em menores de 5 anos de idade declinaram 55,4%, com redução da taxa de detecção de 3,4 para 1,5 casos/ 100 mil habitantes.(Figura 1) Tal redução foi notada em todas as regiões do país.(6)

Foram registrados no ano de 2022, 10.995 óbitos tendo a Aids como causa básica. Apesar deste dado, de 2012 a 2022, a taxa de mortalidade obteve decréscimo de 26,5% e atingiu o valor de 4,1 óbitos/ 100 mil habitantes. (Figura 1)(6)

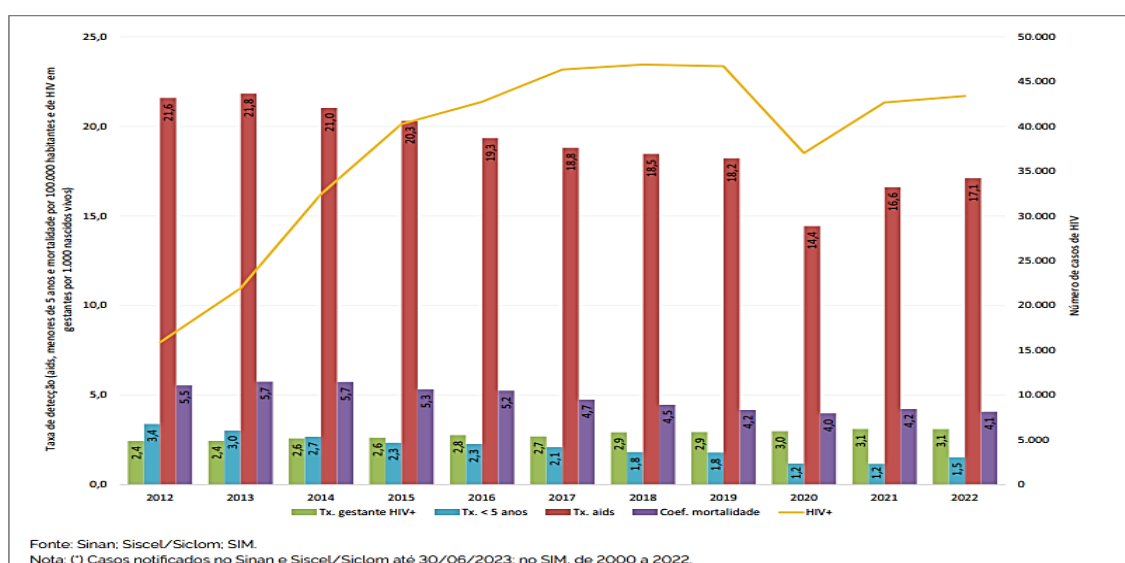


Figura 1. Taxa de detecção de infecção pelo HIV em gestantes, Aids em menores de 5 anos, taxas de detecção de Aids, coeficiente de mortalidade por Aids e número de casos de HIV, por ano. Brasil, 2012 a 2022. **Fonte:** Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2023.

Em 2023, aproximadamente 18.000 pessoas viviam com HIV no Amazonas. Neste ano, foram detectados 1.984 casos de HIV/Aids somando gestantes, crianças e adultos.

No ano de 2022, o estado apresentou taxa de detecção de HIV em gestantes de 4,3 casos / mil nascidos vivos, acima da média nacional de 3,1 casos / mil nascidos vivos. (Figura 2)(6)

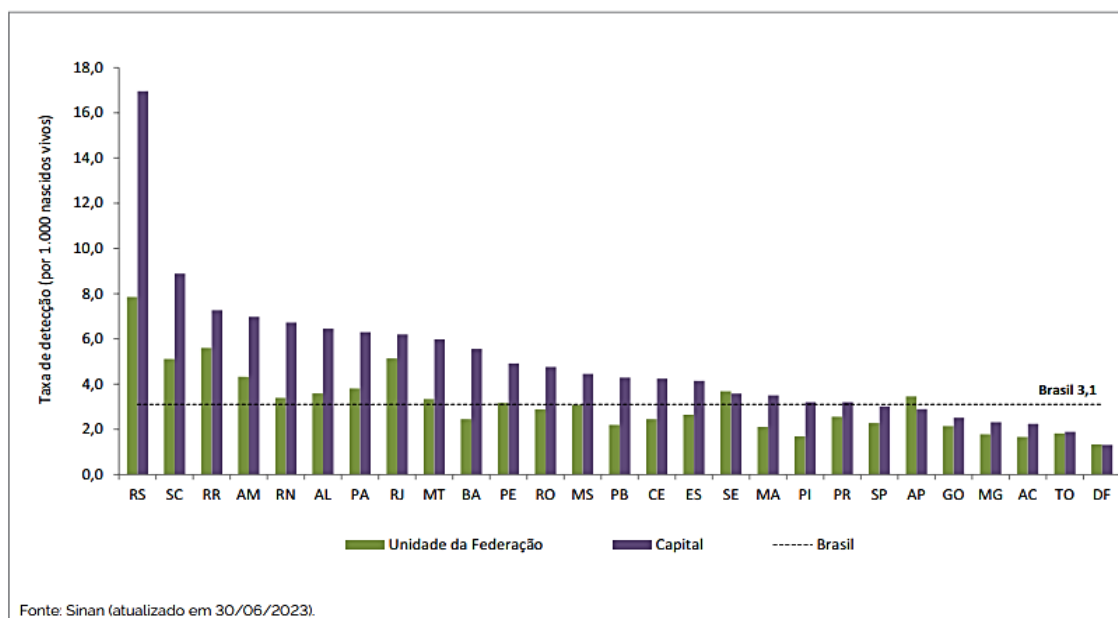


Figura 2. Taxa de detecção de gestantes com HIV (por 1.000 nascidos vivos), segundo UF e capital de residência. Brasil, 2023. **Fonte:** Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2023.

Entre os anos de 2012 e 2022, o Amazonas apresentou um aumento de 8,0% na taxa de detecção de Aids. Por outro lado, entre 2021 e 2022, apresentou o maior percentual de queda na taxa de detecção de Aids (17,9%) e passou de 39,3 para 32,3 casos/ 100 mil habitantes; no entanto, vigorou entre os estados com as maiores taxas de detecção de Aids acima da média nacional, de 17,1 casos/ 100 mil habitantes. A capital, Manaus, apresentou taxa de 54,1 casos / 100 mil habitantes, acima da média de todo o estado do Amazonas e a segunda maior do Brasil. (Figura 3)(6)



Figura 3 . Taxa de detecção de Aids (por 100.000 hab.) segundo UF e capital de residência. Brasil, 2022. **Fonte:** Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2023.

Quando analisadas as taxas de detecção de Aids em menores de cinco anos de idade, por UF e suas capitais, observa-se que o Amazonas apresentou uma das menores taxas do país, ficando abaixo da média nacional de 1,5 / 100 mil habitantes em 2022 (Figura 4).(6)

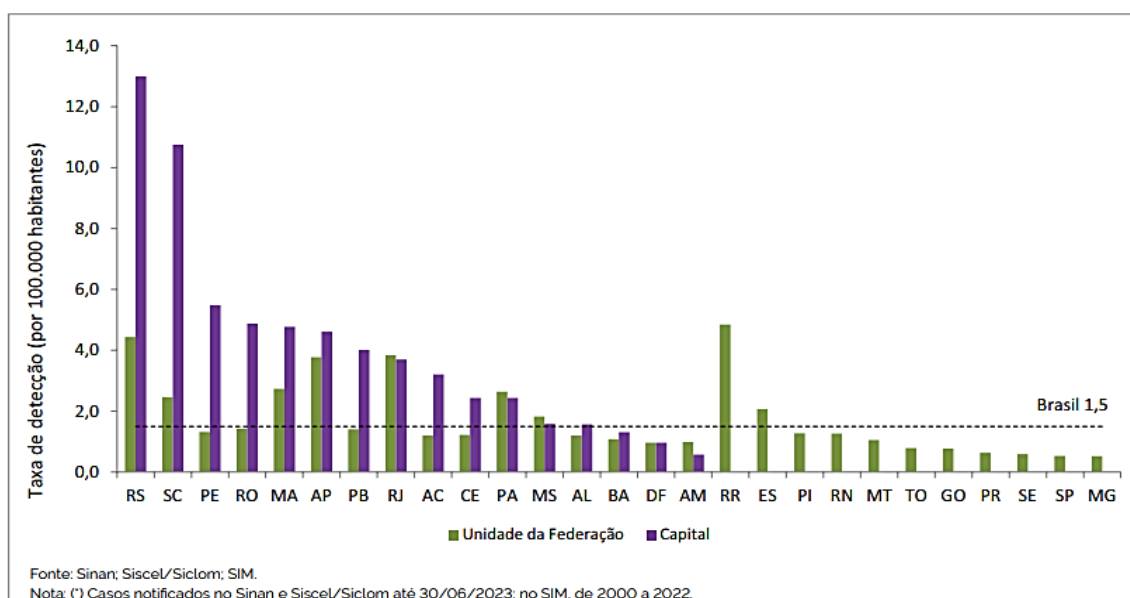


Figura 4 . Taxa de detecção de Aids (por 100.000 hab.) em menores de cinco anos, segundo UF e capital de residência. Brasil, 2023. **Fonte:** Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2023.

1.1.3 Características moleculares, formas de transmissão e fisiopatologia

O HIV pode ser agrupado em dois tipos biológicos: HIV tipo 1 (HIV-1), isolado em 1983 a partir de células de linfonodos de um paciente com linfadenopatia, é o principal agente da Aids no mundo; e HIV tipo 2 (HIV-2), isolado em 1986, concentra-se nas regiões central e oeste da África.(7)

É um retrovírus pertencente a família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus*. Suas partículas virais (vírions) possuem diâmetro de 100 nm e são envolvidas por uma membrana lipoproteica, o envelope, onde está localizada a glicoproteína 120 (gp 120), mais externa, e uma glicoproteína transmembrana, a gp 41. Abaixo do envelope encontra-se a matriz proteica, composta pela proteína p17, que envolve o capsídeo viral. O capsídeo é formado principalmente, pela proteína p24. No seu núcleo estão localizados o genoma, composto por duas fitas simples de RNA e as enzimas virais protease, transcriptase reversa e integrase.(7,8) (Figura 5)

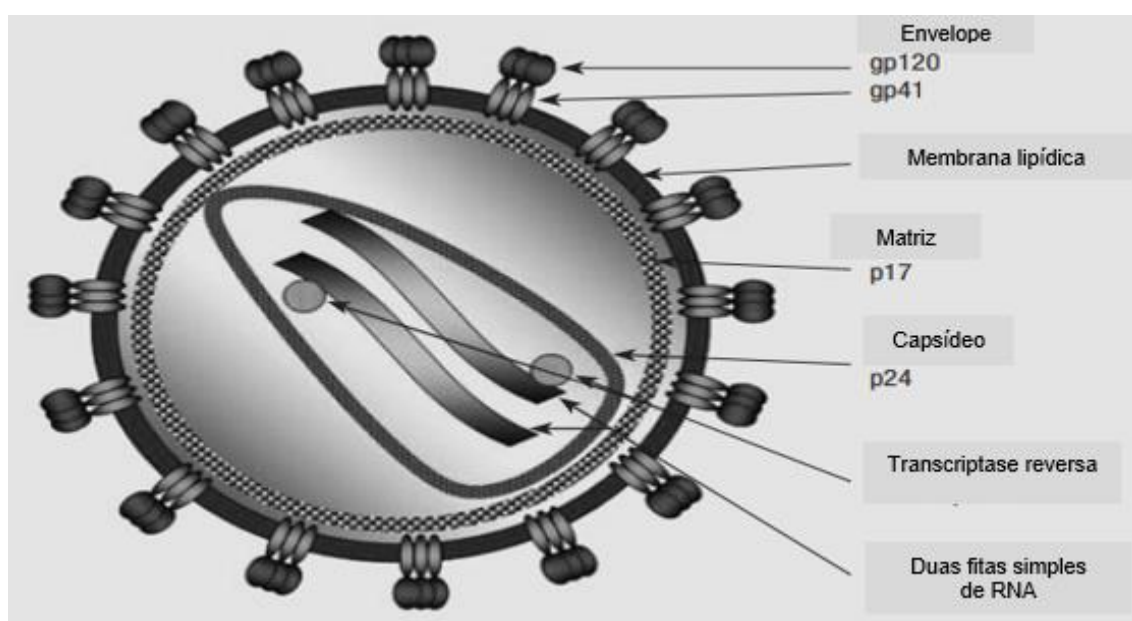


Figura 5. Estrutura da partícula do HIV-1. **Fonte:** adaptado de Fenales Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S.

Como todo retrovírus, possui os genes estruturais *gag*, *pol* e *env*. O gene *gag* codifica proteínas estruturais do core e da matriz; o *env* codifica as glicoproteínas gp 120 e gp 41 do envelope viral, responsáveis pelo reconhecimento de receptores de superfície celulares; e o gene *pol* codifica

enzimas cruciais para a replicação viral: transcriptase reversa, a qual converte o ácido ribonucleico (RNA) viral em ácido desoxirribonucleico (DNA); a integrase, que incorpora o DNA viral ao DNA do hospedeiro; e a protease, que cliva precursores proteicos do gag e pol em seus componentes menores.(8)

A transmissão do HIV se dá por via sexual, parenteral e vertical. A transmissão vertical (TV) é a forma mais frequente em crianças e pode ocorrer em três momentos: durante a gestação, por via transplacentária; durante o parto, pelo contato do recém-nascido com sangue, secreções ou fluidos maternos, ou durante a amamentação.(9)

A entrada do vírus na célula do hospedeiro ocorre pela fusão das membranas viral e celular mediada pela glicoproteína do envelope viral (Figura 6). A gp 120 viral liga-se a glicoproteína de superfície CD4, a qual é expressa em 60% dos linfócitos T helper circulantes e em linfócitos T precursoras na medula óssea e no timo (linfócitos T imaturos). A glicoproteína CD4 está presente em menor concentração em monócitos/macrófagos, eosinófilos, células dendríticas e em células da micróglia do sistema nervoso central (SNC).(10)

Após a ligação da gp 120 viral ao receptor CD4, o envelope viral sofre uma mudança estrutural que proporciona a exposição de um domínio específico da gp 120, capaz de ligar-se a receptores de quimiocina presentes na membrana celular, os quais funcionam como co-receptores do HIV. Os mais comumente utilizados pelo vírus são o CXCR4 e o CCR5.(7)

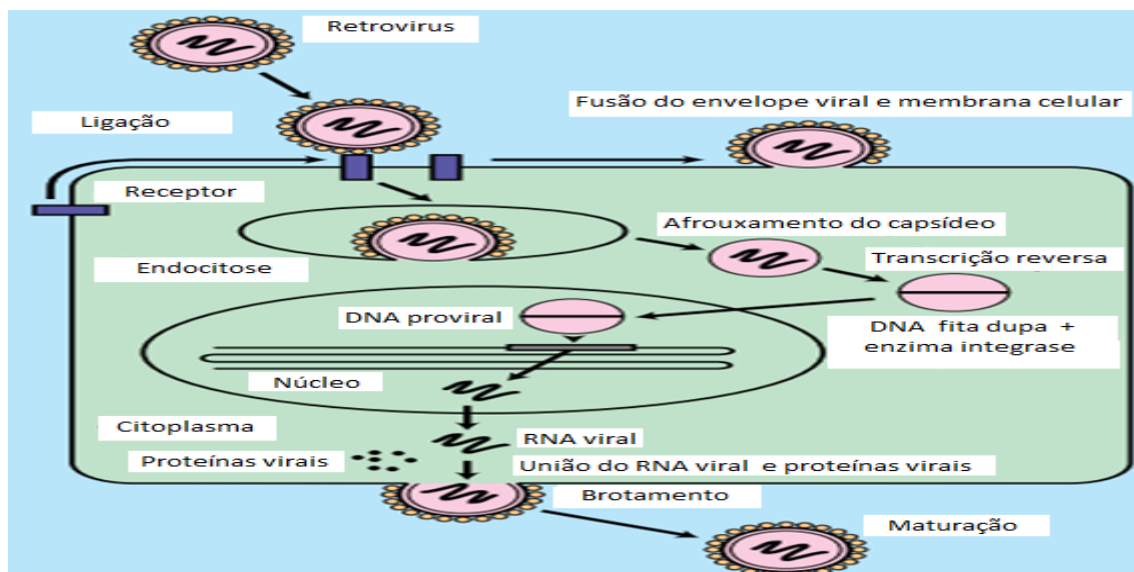


Figura 6. Diagrama esquemático do ciclo de replicação do HIV. **Fonte:** Adaptado de Barré-Sinoussi F.⁸

A reação de fusão é tóxica para as células que possuem a proteína CD4 em abundância na sua superfície, por destruir a integridade da membrana celular causando sua morte. Cada célula infectada pode fundir-se a mais de 500 linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) não infectados.⁽¹⁰⁾

O efeito citotóxico direto as células LT- CD4+ explica o desaparecimento seletivo dessa classe de células e a variedade de observações clínicas. As infecções por lentivírus tipicamente mostram curso crônico, longo período de latência e replicação viral persistente.⁽¹⁰⁾

1.1.4 Características clínicas e estadiamento da infecção pelo HIV

Embora o curso da infecção pelo HIV possa variar entre os pacientes, um padrão comum de evolução é reconhecido. A infecção primária pelo HIV é seguida do desenvolvimento de resposta imune humoral e celular ao vírus, e de um período prolongado de latência clínica (em média, 10 anos), durante o qual o paciente é geralmente assintomático. Após este período, sinais e sintomas constitucional aparecem, e então, a doença clinicamente aparente se desenvolve (Figura 7).⁽¹¹⁾

A história natural e fisiopatologia da infecção pediátrica pelo HIV é semelhante à do adulto, porém a forma de transmissão e a apresentação clínica

são frequentemente diferentes. Nos lactentes e crianças, as manifestações clínicas são variadas e muitas vezes não específicas. Linfadenopatia, frequentemente associada a hepatoesplenomegalia, é um achado comum nessa faixa etária. Candidíase oral, falha no ganho pômdero-estatural e atraso no desenvolvimento são outras características comumente presentes.(12,13)

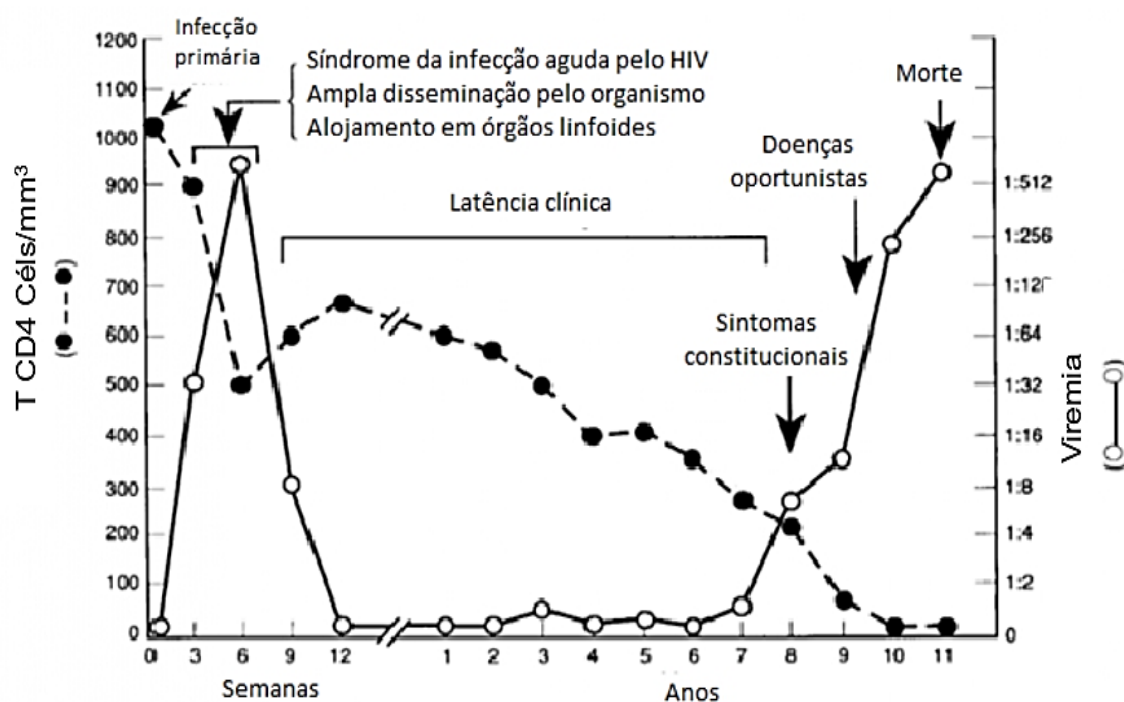


Figura 7. Diagrama do curso clínico da infecção pelo HIV na ausência de tratamento. **Fonte:** Adaptado de Pantaleo G et al.¹¹

O estadiamento da infecção pelo HIV proposto pelo CDC, revisado em 2014, é aplicado para todas as faixas etárias. Baseia-se em três categorias imunológicas e quatro categorias clínicas.(14)

- Categorias imunológicas:

- 1 – nenhuma evidência de supressão imunitária
- 2 – supressão imunitária moderada
- 3 – supressão imunitária grave

Quadro 1. Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV

Classificação Imunológica	Idade na data da contagem de LT-CD4+					
	< 1 ano	%	1 a 6 anos	%	≥ 6 anos	%

	Céls/mm ³		Céls/mm ³		Céls/mm ³	
1 - ausente	≥1.500	≥ 34	≥1.000	≥ 30	≥ 500	≥ 26
2 - moderada	750-1.490	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3 - grave	< 750	< 26	< 500	< 22	< 200	< 14

Fonte: Adaptado de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Módulo 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.¹⁴

- Categorias clínicas:

N = não sintomática

A = levemente sintomática

B = moderadamente sintomática

C = gravemente sintomática

A contagem de LT-CD4+ é o principal componente do estadiamento, a menos que as condições definidoras de Aids estejam presentes (categoria clínica C, quadro 2). Este estadiamento possui uma hierarquia unidirecional, ou seja, não há reclassificação para um estágio menos grave.(14)

Quadro 2. Classificação proposta pelo CDC para a infecção pelo HIV

CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA	CATEGORIAS CLÍNICAS / SINAIS OU SINTOMAS			
	N: ausentes	A: leves	B: moderados	C: graves
1- Sem supressão	N1	A1	B1	C1
2- Moderada supressão	N2	A2	B2	C2
3- Grave supressão	N3	A3	B3	C3

Fonte: Adaptado de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

1.1.5 Terapia antirretroviral

A terapia antirretroviral (TARV) para tratamento da infecção pelo HIV melhorou consistentemente desde a introdução da terapia combinada denominada *Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)*, em 1996. A HAART proporcionou redução dramática da morbimortalidade de crianças, adolescentes e adultos e transformou a infecção pelo HIV em uma condição crônica, controlável, com expectativa de vida aproximando-se a de pessoas sem HIV.(14)

O princípio básico da TARV é reduzir a carga viral (CV) circulante e, conseqüentemente, elevar os níveis de LT-CD4+, objetivando-se: preservar,

melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico; reduzir a ocorrência de complicações infecciosas e não infecciosas; proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação viral, reduzindo o risco de resistência aos antirretrovirais (ARV); reduzir o processo inflamatório; diminuir o reservatório viral. Na população pediátrica, também visa propiciar crescimento e desenvolvimento adequados.(14)

O início da TARV é indicada para todas as crianças, adolescentes e adultos vivendo com HIV, desde o momento do diagnóstico, salvo em situações especiais, independentemente de fatores clínicos, contagem de LT-CD4+ e da CV.(14)

Seis classes compõem o esquema antirretroviral (quadro 3), com pelo menos vinte e cinco medicações disponíveis.

Quadro 3. Classes dos antirretrovirais atualmente disponíveis no Brasil.

Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)
Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)
Inibidores da Protease (IP)
Inibidores da Integrase (INI)
Inibidores de fusão (IF)
Antagonistas dos receptores de quimiocina CCR5 (Antagonistas de CCR5)

Fonte: Adaptado de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2023.¹⁴

Para a maioria dos pacientes, o regime da TARV consiste em uma combinação de dois ITRN mais um terceiro agente de classe diferente. Os medicamentos antirretrovirais são classificados de acordo com seu mecanismo de ação, atuando sobre o ciclo replicativo do HIV-1.(14)

Os ITRN passam por fosforilação intranuclear mediada por enzimas do hospedeiro, de modo que sua forma ativa inibe a replicação viral através da ligação competitiva a enzima viral, transcriptase reversa, levando a interrupção

imediate do alongamento da cadeia de DNA em formação.(15)

Os ITRNN agem impedindo que a transcriptase reversa adicione novos nucleotídeos a cadeia de DNA em crescimento, ligando-se a um sítio diferente dos ITRN, localizado no subdomínio p66. Esta ligação causa uma mudança estereoquímica na enzima, o que reduz a capacidade dos nucleotídeos de ligarem-se a ela, além disto, torna a transcriptase reversa menos flexível, inibindo a polimerização e o alongamento da cadeia de DNA, com consequente declínio da replicação viral.(16)

A integrase, uma das três enzimas virais, é responsável pelo processo através do qual o DNA viral é integrado ao genoma da célula do hospedeiro. Os INI impedem que o complexo de pré-integração (CPI) ligue-se ao DNA da célula do hospedeiro, bloqueando o passo da integração do ciclo de replicação do HIV.(17)

Os inibidores da protease inibem competitivamente a clivagem das poliproteínas dos genes *Gag-Pol* nas células infectadas pelo HIV, resultando na formação de vírions imaturos sem a capacidade de infectar novas células do hospedeiro.(18)

O CCR5 é um correceptor utilizado pelo vírus para ligar-se a célula do hospedeiro; desta forma, os antagonistas de CCR5 bloqueiam este correceptor, impedindo a entrada do vírus nas células T-CD4+. Os inibidores de fusão ligam-se a glicoproteína transmembrana gp 41 presente do envelope viral, impedindo a fusão do HIV a célula T-CD4+.(18)

Estas duas últimas classes não são utilizadas como tratamento inicial, ficando restritas para uso em crianças a partir dos seis anos de idade, como parte de esquema de resgate em caso de falha terapêutica.(14)

1.1.6 Monitorização do tratamento

A fase inicial da TARV corresponde aos três primeiros meses. Dentro de

1 a 2 semanas, a aderência e a presença de efeitos adversos são verificados. A adesão ao tratamento é avaliada de forma indireta, através das informações fornecidas pelo cuidador ou pelo próprio paciente, relacionadas a tomada das medicações (dose, horários), ocorrência de êmese após a ingestão de um ou mais medicamentos da TARV ou impossibilidade de retirada da medicação na farmácia.(14)

Entre 2 a 4 semanas, não mais que 8 semanas, a efetividade do tratamento deve ser avaliada pela contagem de LT-CD4+ e da CV, sendo esta uma forma indireta de avaliar-se a adesão ao tratamento. Essa monitorização laboratorial apresenta desafios na população pediátrica, visto que o intervalo de normalidade dos valores de LT-CD4+ e CV variam significativamente com a idade.(14)

A contagem absoluta e o percentual de LT-CD4+ estão bem estabelecidos como parâmetros para a avaliação da imunidade. Até os cinco anos de idade, o valor absoluto da contagem de LT-CD4+ deve ser priorizado em relação ao percentual.(14)

Ao alcançar a supressão viral, definida como CV abaixo do limite de quantificação do método (entre 20 e 40 cópias/mL), os pacientes tipicamente apresentam aumento rápido da contagem periférica de LT-CD4+ nos primeiros três meses de TARV supressiva; posteriormente, ocorre aumento gradual da contagem de LT-CD4+. Se a supressão for mantida, a maioria dos pacientes recuperará a contagem de LT-CD4+ para valores de normalidade, ou seja, acima de 500 células/mm³. Entretanto, 15 a 20% dos pacientes que iniciam a TARV com contagem inferior a 200 células/mm³ atingirão um platô anormalmente baixo de LT-CD4+.(19,20) Esse é um dos fatores que contribuíram para a recomendação de iniciar a TARV no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, pois aumenta as chances de recuperação máxima da contagem de LT-CD4+.(21,22)

Subsequentemente, as avaliações devem ser feitas a cada 6 meses. Durante estas avaliações, é verificado o crescimento e o desenvolvimento das

crianças e adolescentes, buscando-se sinais de anormalidades associadas ao HIV. A ocorrência de toxicidades relacionadas aos ARV deve ser pesquisada por exames laboratoriais, incluindo hemograma, bioquímica, glicose plasmática e perfil lipídico.(14)

Cada classe de medicamentos tem efeitos adversos particulares, embora algumas alterações possam ser causadas por mais de um ARV e por interações medicamentosas com outros fármacos de uso clínico geral.(14)

Os ITRN não são substratos, inibidores ou indutores das enzimas do citocromo P450 hepático, por isso possuem poucas interações medicamentosas com importância clínica. A toxicidade mitocondrial é a mais característica desta classe, manifestada principalmente por neuropatia periférica, pancreatite (principalmente em crianças), lipoatrofia e esteatose hepática. Alguns dados sugerem que o Abacavir está associado a maior risco de eventos cardiovasculares e hiperlipemia. O Tenofovir pode causar lesão renal e perda de massa óssea, esta última geralmente estabiliza-se com o uso continuado.(18,23)

Interações medicamentosas podem levar a aumento ou redução dos níveis dos ITRNN. O uso dos principais agentes desta classe, Efavirenz e Nevirapina, pode resultar em efeitos adversos neurológicos e psiquiátricos (vertigem, distúrbios do sono), além de hiperlipidemia. O Efavirenz é um potente indutor das enzimas do citocromo P450 hepático; desta forma, interações medicamentosas são comumente encontradas quando este agente é utilizado.(18,23)

Os INI são metabolizados principalmente por glicuronidação; em virtude disto, possuem relativamente poucas interações medicamentosas. São bem tolerados, mas podem levar a aumento de peso por um mecanismo ainda não esclarecido.(18,23)

Os principais efeitos adversos da classe dos inibidores da protease são resistência a insulina, hiperglicemia, diabetes, hiperlipidemia, lipodistrofia, hepatotoxicidade, sangramento em pacientes com hemofilia e prolongamento do

intervalo PR. Como sofrem metabolização hepática, outros efeitos adversos podem surgir de interações com medicamentos também metabolizados pelo fígado.(14,18,23)

1.1.7 HIV e vitamina D

Estudos mostraram menor densidade mineral óssea (DMO) em pessoas vivendo com HIV, quando comparadas a pessoas sem HIV. Essa diferença tem causa multifatorial. Pode estar relacionada a uma ação indireta da infecção pelo vírus, por meio de efeitos inflamatórios mediados por citocinas sobre a atividade de osteoblastos e osteoclastos; a exposição a agentes antirretrovirais, particularmente ao Tenofovir e aos inibidores da protease.(24)

O remodelamento ósseo é um processo que acontece durante toda a vida. Por meio dele, o tecido esquelético é continuamente reabsorvido e substituído para manter sua integridade, forma e massa. A massa óssea aumenta progressivamente na infância e adolescência, até atingir um máximo na idade adulta, o chamado “pico de massa óssea”, dentro da terceira década de vida. O pico de massa óssea é o principal fator relacionado ao risco menor ou maior de fraturas na senilidade, sendo influenciado por fatores genéticos, hormonais, nutricionais e pela sobrecarga mecânica.(25)

Um estudo observacional realizado com adolescentes vivendo com HIV no estado do Rio de Janeiro, encontrou uma prevalência de 32.4% de baixa DMO, utilizando Z-score ≤ -2.0 , medida na coluna lombar e/ou corpo total. Os adolescentes que tiveram uso prévio ou atual do Tenofovir apresentaram menor DMO quando comparados aos adolescentes sem exposição ao Tenofovir.(26)

Alterações nutricionais, alterações no metabolismo da vitamina D, desordens hormonais, redução da atividade física e presença de infecções oportunistas também podem contribuir para as anormalidades da densidade mineral óssea encontradas em PVHA. (24,27,28)

Diversos estudos têm demonstrado altas taxas de hipovitaminose D ao

redor do mundo, em pessoas com e sem HIV, tendo esta condição tornado-se um importante problema de saúde pública. Em uma revisão sistemática que incluiu artigos de 44 países com pessoas sem HIV, mais de um terço destes reportaram níveis séricos baixos de vitamina D (abaixo de 20ng/mL).(29)

Alta prevalência de hipovitaminose D também têm sido encontrada entre pessoas vivendo com HIV. No estudo de Rutstein *et al.*, crianças e adolescentes norte-americanos entre 5 e 23 anos, infectados por transmissão vertical (TV), tiveram os níveis de vitamina D analisados e comparados com uma população saudável. Os níveis de vitamina D no grupo de crianças e adultos jovens vivendo com HIV foram significativamente menores (36% vs. 15%, $p < 0.001$). (30) Outro estudo, realizado nos Estados Unidos com adolescentes e adultos jovens vivendo com HIV, encontrou prevalência de 87% de deficiência de vitamina D. Neste estudo, os baixos níveis de vitamina D associaram-se ao consumo de álcool, ao IMC alto e a baixa ingestão de vitamina D na alimentação ($< 200\text{UI}/\text{dia}$), porém não houve associação com a infecção pelo HIV *per se*. (31)

Em um estudo tailandês com adolescentes de 12 a 20 anos infectados no período perinatal, foi encontrada prevalência de 71,2% de hipovitaminose D. (32) No Brasil, estudo que avaliou a prevalência de hipovitaminose D em adolescentes e adultos jovens infectados por transmissão vertical, realizado na cidade do Rio de Janeiro, demonstrou que 29.2% dos participantes tinham níveis insuficientes de vitamina D. (33)

Fatores de risco já conhecidos para deficiência de vitamina D na população geral têm sido encontrados na população com HIV tais como idade avançada, sexo feminino, raça negra, estação do ano (inverno e primavera) e IMC alto. Dentre os fatores relacionados ao HIV, as classes 2 e 3 da classificação imunológica do HIV pelo CDC se relacionaram a níveis baixos de vitamina D. (31,32,33)

A vitamina D tem papel na expressão de genes relacionados às enzimas do citocromo P450 hepático. Os ITRNN e os inibidores da protease são indutores

deste complexo enzimático, podendo, por conseguinte, levar à redução dos níveis de vitamina D. Um estudo com adultos jovens (≥ 18 anos de idade) na Etiópia, mostrou associação entre níveis baixos de vitamina D e o antirretroviral Efavirenz. Nesse mesmo estudo, os níveis de vitamina D foram significativamente menores no grupo coinfeção TB-HIV, em comparação ao grupo sem TB.(34)

1.2 Vitamina D

1.2.1 Síntese e metabolismo

A vitamina D é encontrada sob duas formas: ergocalciferol ou vitamina D₂ e colecalciferol ou vitamina D₃.(35) A vitamina D₂ é produzida a partir da irradiação ultravioleta do ergosterol presente em plantas. Após a ingestão pela dieta, é absorvida no duodeno e jejuno.(35,36)

A vitamina D₃ é principalmente produzida na pele, pela ação fotoquímica dos raios ultravioleta B sobre o 7-de-hidrocolesterol presente nos queratinócitos da epiderme e fibroblastos da derme. Pode ser obtido também de fontes nutricionais, especialmente peixes gordurosos e vísceras. Aproximadamente 90% da vitamina D₃ é obtida pela síntese cutânea e menos de 10% de fontes alimentares.(35,36,37)

Na circulação sanguínea, tanto a vitamina D₂ quanto a D₃ ligam-se à proteína ligadora da vitamina D (DBP). Dessa forma, são transportadas até o fígado onde sofrem metabolização pela enzima 25-vitamina D-hidroxilase (CYP2R1) a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] ou calcidiol, que é a forma de depósito da vitamina D.(37)

Nos rins, a 25(OH)D é metabolizada pela enzima 25-hidroxivitamina D - 1 α -hidroxilase (CYP27B1) na sua forma metabolicamente ativa, 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], também conhecida como calcitriol. A produção da forma ativa é estimulada pelo PTH (paratormônio) que age diretamente sobre a enzima 25-hidroxivitamina D - 1 α -hidroxilase (CYP27B1), e é inibida pelo cálcio quando seus níveis estão suficientes.(37)

O metabólito ativo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ entra nas células e liga-se ao receptor de vitamina D (VDR). Este complexo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR forma um heterodímero com o receptor retinoide, ligando-se a um elemento responsivo a vitamina D em um gene responsivo. Isto é seguido por processos de transcrição e translação com a formação de proteínas, tais como a proteína ligadora de cálcio e a osteocalcina.(35,37)

O efeito clássico da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ no transporte do cálcio ocorre nas células do intestino. Nestas, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ liga-se ao VDR, levando à síntese da proteína ligadora de cálcio, a qual regula o transporte ativo do cálcio através da célula, por um mecanismo ATP-dependente e que apresenta um limite máximo

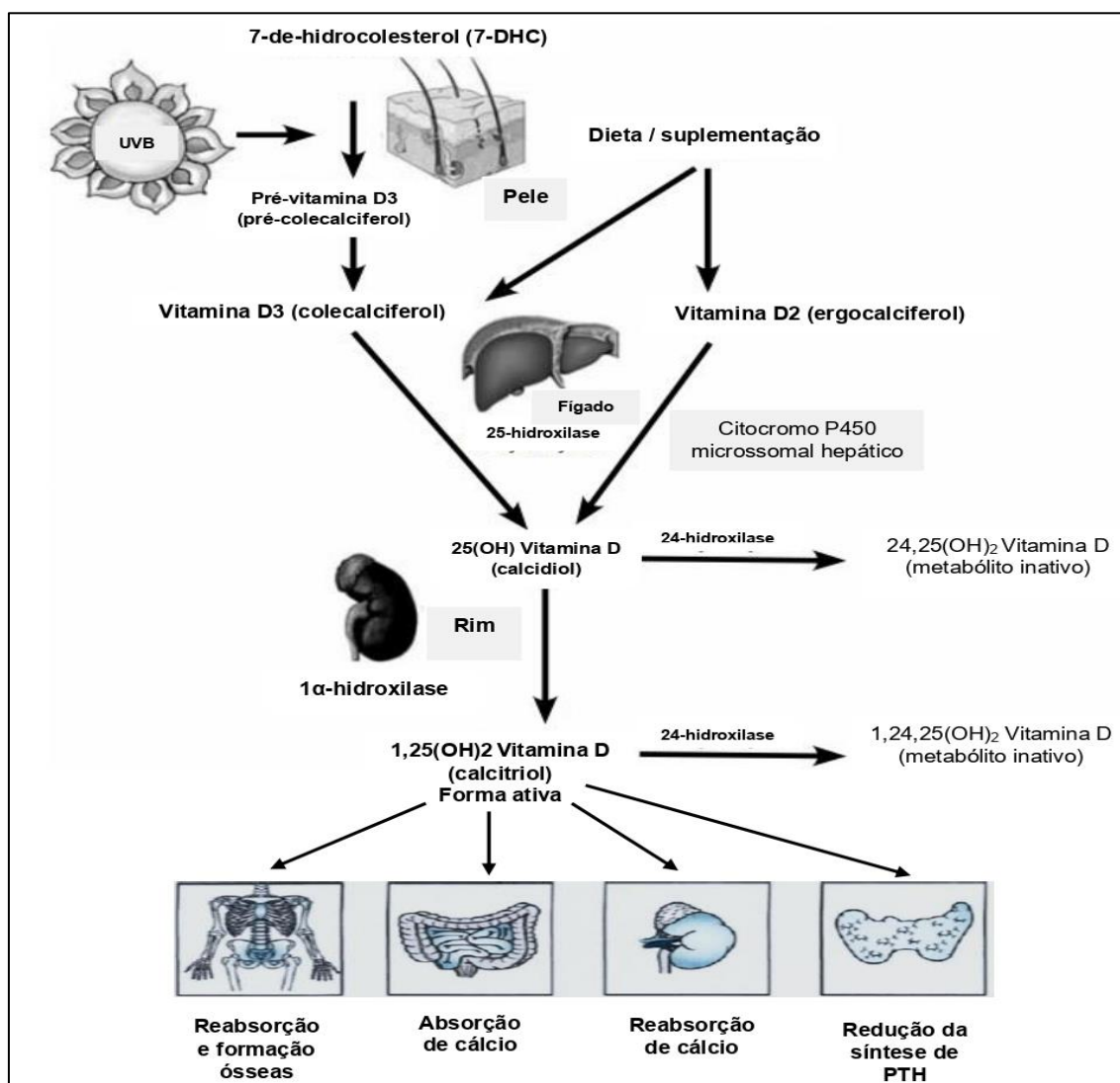


Figura 8. Síntese, metabolismo e principais tecidos-alvo da forma ativa da vitamina D. Fonte: adaptado de Madeira, Miguel *et al.*

de absorção. Há também um transporte passivo de cálcio por difusão paracelular, independente da vitamina D, que depende somente do gradiente de cálcio proveniente da dieta .(35)

1.2.2 Funções

Embora definida como uma vitamina, ela é conceitualmente um pró-hormônio (secosteroide). Classicamente conhecida pela regulação do metabolismo do cálcio e fósforo, tem papel essencial não só na manutenção da mineralização do esqueleto, mas também é um hormônio imunomodulatório, tendo o seu receptor (VDR) expressão em vários tipos de células do sistema imunológico, incluindo linfócitos, monócitos, macrófagos e células dendríticas. Estudos experimentais demonstraram que a vitamina D possui atividade biológica significativa sobre o sistema imune inato e adaptativo.(38)

A 1,25(OH)₂D exerce suas funções fisiológicas nos tecidos alvos através da ligação ao VDR, localizado no núcleo celular, onde provoca a supra ou infra regulação de uma multiplicidade de genes. Regula a homeostase do cálcio e fósforo agindo no intestino delgado, rins e osso. Promove a mineralização óssea passivamente, pela indução da absorção intestinal de cálcio e fósforo e pela reabsorção renal de cálcio, atuando na manutenção de adequado produto cálcio-fósforo para que ocorra a cristalização na matrix óssea de colágeno. Sem a vitamina D, somente 10 a 15% do cálcio e 60% do fósforo da dieta são absorvidos. Sob a interação da vitamina D com seu receptor, a absorção de cálcio atinge 30 a 40% e de fósforo 80%.(38)

Adicionalmente, a 1,25(OH)₂D forma um sistema endócrino junto com o paratormônio (PTH) e o Fator de Crescimento Fibroblástico 23 (FGF 23) para a regulação da homeostase do cálcio e fósforo. Através de um sistema de retroalimentação negativo, a 1,25(OH)₂D inibe diretamente a produção de PTH, levando a uma redução na reabsorção óssea e aumento da excreção urinária de cálcio, além de induzir a produção de FGF 23 pelos osteócitos, levando a um aumento da excreção urinária de fósforo.(38)

1.2.3 Definição de Hipovitaminose D

O metabólito utilizado para determinar o status de vitamina D é a 25(OH)D, a forma mais abundante e de depósito da vitamina D, reflete as fontes alimentares e a produção pela pele e possui meia-vida mais longa, cerca de 2 a 3 semanas.(36,39)

A 1,25(OH)₂D não corresponde ao estado nutricional por apresentar meia-vida curta, de apenas 4 horas, por circular em pequena quantidade, por sofrer influência do PTH em resposta as flutuações da calcemia e por poder ter níveis séricos normais ou elevados mesmo na vigência de hipovitaminose D.(39)

A cromatografia líquida de alta performance (HPLC) associada a espectrocromatografia líquida de massa (LC-MS) é considerado o método padrão-ouro, porém é caro e laborioso. Na prática clínica, os imunoensaios e radioimunoensaios são os mais utilizados por serem automatizados, mais rápidos e de menor custo.(36,39,40)

A definição de suficiência, insuficiência e deficiência de vitamina D ainda é motivo de controvérsia. Os pontos de corte utilizados basearam-se na associação dos níveis séricos de 25(OH)D com evidências clínicas de raquitismo, elevação do PTH, da fosfatase alcalina e de outros marcadores de remodelação óssea. As divergências ocorrem tanto pela inconsistência das evidências quanto pela inconsistência entre os ensaios laboratoriais da vitamina D.(36,37)

Em 2011, membros da Endocrine Society publicaram diretrizes com recomendações baseadas em evidências para orientar quanto a avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D. Nesse documento, não recomendam a mensuração da 25(OH)D na população em geral, somente em indivíduos de alto risco, sendo o alvo preconizado um valor maior ou igual a 30ng/mL .(38)

Quadro 4. Definição dos níveis de deficiência, insuficiência, suficiência e toxicidade de vitamina D em crianças e adolescentes de acordo com sociedades científicas internacionais

Diagnósticos	Global Consensus on Prevention and Management of Nutritional Rickets (2016)	Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2011)	American Academy of Pediatrics (2008)
	Níveis séricos de 25(OH)D (ng/mL)		
Deficiência	< 12	< 20	< 16
Insuficiência	12 - 20	20 - 29	16 - 20
Suficiência	> 20	30 - 100	21 - 100
Toxicidade	> 100	> 100	> 150

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Pediatria. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Departamento Científico de Endocrinologia e Metabologia. Guia Prático de Atualização, 2016.⁴¹

1.2.4 Fatores de risco para hipovitaminose D

A hipovitaminose D é comum em crianças com pele escura e que estejam em aleitamento materno exclusivo além dos seis meses de idade, principalmente se tiverem histórico materno de deficiência de vitamina D durante a gestação e histórico de prematuridade.(38)

Em crianças maiores, alguns dos fatores de risco para deficiência de vitamina D são: pele escura, ingestão limitada de alimentos ricos em vitamina D, uso de anticonvulsivantes e antirretrovirais, malabsorção e obesidade.(38)

1.2.5 Consequências da hipovitaminose D para a saúde musculoesquelética

Deficiência grave de vitamina D (<10ng/mL) leva ao raquitismo, na infância, e a osteomalacia, no adulto. São condições caracterizadas por formação de osso novo, osteoide, não mineralizado.(38)

Deficiências menos graves de vitamina D causam aumento sérico do PTH devido a níveis séricos baixos de 1,25(OH)2D (forma ativa da vitamina D)

e de cálcio, levando a uma alta renovação e reabsorção ósseas, osteoporose e aumento do risco de fraturas.(38)

Durante a vida intrauterina e na infância, a deficiência de vitamina D pode causar retardo do crescimento e deformidades esqueléticas, e pode aumentar o risco de fraturas de quadril mais tarde na vida adulta.(38)

1.3 Relevância

A mortalidade em pessoas vivendo com HIV/Aids vem reduzindo ao longo dos anos, com a expectativa de vida chegando próxima a de pessoas sem HIV. Ao mesmo tempo, vemos que as taxas de detecção de HIV em gestantes e de Aids por 100.000 habitantes, particularmente no Amazonas, permanecem altas. Com o aumento da sobrevida das PVHA, associado à exposição precoce e crônica a infecção pelo HIV e aos ARV, as comorbidades serão encontradas com mais frequência. A deficiência de vitamina D e suas consequências deletérias para a saúde óssea estão bem estabelecidas. Entretanto, não há até o momento conhecimento sobre os níveis séricos de vitamina D em crianças e adolescentes vivendo com HIV/Aids no Amazonas. Dessa forma, nosso trabalho justifica-se pela necessidade de descrevermos os níveis séricos da vitamina D, bem como as características sociodemográficas e clínicas desta população.

1.4 Hipóteses

Nossas hipóteses são de que os pacientes com hipovitaminose D teriam um pior perfil metabólico, representado por níveis plasmáticos altos de glicose e triglicerídios e baixos de HDL-colesterol. Além do perfil metabólico, teriam pior controle da infecção pelo HIV, com estágios clínicos mais avançados, maior carga viral, menor frequência de carga viral suprimida, maior imunossupressão e maior frequência de coinfeção por Tuberculose. A hipovitaminose D pode também estar implicada em alterações do crescimento das crianças e adolescentes, aumentando a frequência de baixa estatura entre os que têm níveis baixos de 25(OH)D.

Entre os fatores que podem estar associados a níveis mais baixos de 25OHD nesta população, avaliamos o uso de ITRNN, IP, do ITRN Tenofovir e o histórico de prematuridade.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever os níveis séricos de vitamina D em crianças e adolescentes vivendo com HIV/Aids atendidos na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado.

2.2 Específicos

- Descrever as características sociodemográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais das crianças e adolescentes por faixas etárias;
- Estimar a prevalência de insuficiência e deficiência de 25(OH)D das crianças e adolescentes;
- Comparar as características antropométricas das crianças e adolescentes entre suficiência, insuficiência e deficiência de 25(OH)D;
- Comparar os níveis séricos de glicose, HDL-colesterol e triglicerídeos das crianças e adolescentes entre suficiência, insuficiência e deficiência de 25(OH)D;
- Relacionar os níveis de 25(OH)D a carga viral das crianças e adolescentes;
- Relacionar os níveis de 25(OH)D a contagem de LT-CD4+ das crianças e adolescentes;
- Relacionar os níveis de 25(OH)D a classe clínica da infecção pelo HIV das crianças e adolescentes;
- Relacionar o tipo de TARV aos níveis de 25(OH)D das crianças e adolescentes.

3 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

3.1 Manuscrito científico

O manuscrito produto desta pesquisa foi elaborado de acordo com as normas da revista AIDS, para a qual será submetido para publicação.

Alta prevalência de Hipovitaminose D e alterações metabólicas: um estudo em crianças e adolescentes do Amazonas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana

Hipovitaminose D e perfil metabólico em pacientes pediátricos vivendo com HIV

Luciana Lobato de OLIVEIRA^{1,2}, Camila Helena Aguiar BÔTTO de Menezes^{1,2}, Solange Dourado de ANDRADE^{1,2}

1 Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Amazonas.

2 Universidade do Estado do Amazonas.

Correspondência:

Luciana Lobato de Oliveira

Endereço: Avenida Pedro Teixeira, Dom Pedro. Manaus-AM.

e-mail: lulobato7@gmail.com

RESUMO

Objetivo(s): Estimar a prevalência de hipovitaminose D em crianças e adolescentes vivendo com HIV e correlacionar as características sociodemográficas, clínicas, antropométricas e o perfil metabólico aos níveis de 25(OH)D.

Delineamento: Estudo transversal de uma coorte pediátrica acompanhada em um centro de referência no Amazonas, Brasil.

Métodos: Foram incluídos 140 crianças e adolescentes. Os dados sociodemográficos, clínicos, antropométricos e laboratoriais foram obtidos do prontuário eletrônico. Todos os participantes tinham pelo menos uma dosagem sérica de 25(OH)D (Quimioluminescência, LIAISON® 25OH Vitamin D TOTAL Assay). A coleta e análise das amostras de sangue para 25(OH)D, glicemia, triglicerídios, HDL-colesterol, CD4+ e carga viral foram realizadas no mesmo local.

Resultados: Dos 140 participantes, 55% são meninas, 84.3% são procedentes da capital e 97.7% foram infectados por transmissão vertical. A média da 25(OH)D foi 26.3 ± 8.6 ng/mL. A insuficiência e a deficiência de 25(OH)D foram vistas em 43,6% e em 22,1% dos participantes, respectivamente. Foram encontrados níveis plasmáticos mais altos de glicose e triglicerídios entre os participantes com insuficiência, em comparação aos que tinham níveis suficientes.

Conclusões: A prevalência de hipovitaminose D ($25[\text{OH}]\text{D} < 30$ ng/mL) encontrada foi alta, porém, assemelha-se a estudos com crianças e adolescentes saudáveis. No entanto, este é um dado alarmante visto que a recomendação é manter-se em níveis acima de 30 ng/mL. Com o aumento da expectativa de vida, a ativação imune mantida desde tenra idade e alterações do metabolismo da glicose e triglicerídios, a hipovitaminose D pode ser um fator que contribua para aumento da morbidade e mortalidade na idade adulta.

Palavras-chave: HIV, crianças, adolescentes, vitamina D, alterações metabólicas

INTRODUÇÃO

A mortalidade pelo HIV, após a introdução da HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) em 1996, apresentou redução significativa, tornando a infecção pelo HIV uma doença de caráter crônico. Com o aumento da expectativa de vida desta população, observou-se com maior frequência o aparecimento de comorbidades não infecciosas; dentre estas, alterações do metabolismo ósseo e da vitamina D, alterações metabólicas (glicemia de jejum alterada, diabetes mellitus, dislipidemia), doenças cardiovasculares e neoplasias.[1–3]

Há no Mundo 39 milhões de pessoas vivendo com HIV; destas, 2,7 milhões são crianças e adolescentes. No Brasil, são 990 mil pessoas vivendo com HIV, dentre as quais 135.375 estão na faixa pediátrica. Em 2021, o Amazonas foi o quinto estado com maior taxa de detecção de HIV em gestantes, 4,0 casos / mil nascidos vivos, acima da taxa nacional de 3,0 casos / mil nascidos vivos. Em relação a taxa de detecção de Aids em menores de 5 anos, o Amazonas está acima da média nacional.[4,5]

O papel da vitamina D no metabolismo ósseo está bem estabelecido. Por apresentar receptores em diversos órgãos, postula-se que apresente efeitos extra esqueléticos, porém, os resultados dos estudos até o momento são conflitantes.[6,7] A hipovitaminose D é definida por níveis séricos menores que 30ng/mL, e o rastreio, de acordo com a Endocrine Society, deve ser feito somente em pessoas que apresentem risco aumentado para esta deficiência, por exemplo, as pessoas vivendo com HIV em uso de terapia antirretroviral,

visto que algumas destas drogas podem interferir no metabolismo da vitamina D.[8,9] A prevalência da hipovitaminose D variou amplamente entre os estudos realizados ao redor do mundo, bem como os fatores mais frequentemente associados ao encontro desta deficiência.[10,11]

Não há dados publicados, com referência ao tema, na população pediátrica do estado do Amazonas vivendo com HIV/Aids. Desta forma, o presente estudo teve como objetivo estimar a prevalência de hipovitaminose D em crianças e adolescentes vivendo com HIV, atendidos em um centro de referência localizado na cidade de Manaus, Amazonas, e correlacionar características sociodemográficas, clínicas, antropométricas e o perfil metabólico aos níveis plasmáticos de 25(OH)D.

MÉTODOS

Delineamento

Este foi um estudo transversal de uma coorte de HIV/Aids em crianças e adolescentes no estado do Amazonas, infectados em sua maioria, por transmissão vertical, acompanhados na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, referência no atendimento de PVHA localizada na capital Manaus.

População e local do estudo

Participaram do estudo crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, com diagnóstico confirmado de HIV, em acompanhamento ambulatorial na FMT/HVD, e em uso da terapia antirretroviral (TARV). Nenhum participante fazia uso de suplementos contendo vitamina D.

Crítérios de inclusão e exclusão

Ter dosagem plasmática de 25(OH)D. Os critérios de exclusão foram: estar gestante na data da coleta da 25(OH)D; não adesão a TARV.

Coleta dos dados

Os dados clínicos, antropométricos e laboratoriais foram extraídos do prontuário médico eletrônico iDoctor (versão 1.0.69b86) de forma retrospectiva. Os dados sociodemográficos foram obtidos da Casa Vhida, Associação de Apoio a Criança com HIV, organização não governamental que presta assistência social a estes pacientes. Foram incluídos pacientes pediátricos atendidos no período de março de 2020 a agosto de 2022. Todos os dados foram coletados na data da primeira dosagem da 25(OH)D de cada participante.

Medidas antropométricas

Menores de 2 anos ou com até 15kg: O peso foi obtido com a criança despida por meio de balança pediátrica digital (Welmy, Brasil. Peso mínimo 100g e peso máximo 15kg). O comprimento foi medido com a criança deitada em superfície horizontal, lisa e firme, com os pés descalços, por meio do infantômetro 100cm (Indaia, Brasil). Acima de 2 anos de idade ou 15kg: O peso foi obtido com os pés descalços e com vestimenta leve em balança com plataforma digital (Balmak Classe III, Brasil. Peso mínimo 1kg e peso máximo 150kg). A altura foi obtida com os pés descalços utilizando-se antropômetro acoplado à balança plataforma digital (Balmak Classe III, Brasil).

O índice de Massa Corporal (IMC), definido pelo peso dividido pela altura ao quadrado, o z-score do IMC e o z-score da altura pelo sexo e idade, foram obtidos utilizando-se o software Anthro e Anthro plus disponibilizados pela

OMS em <https://www.who.int/tools>.

Testes laboratoriais

Todas as amostras de sangue foram coletadas e analisadas no mesmo laboratório, após jejum de 12 horas. As medidas da 25(OH)D foram realizadas pelo método validado da quimioluminescência (LIAISON® XL e LIAISON® - DiaSorin Inc. USA, intervalo de mensuração de 4.0 a 150ng/mL). A glicemia, trigliceridemia e HDL-colesterol foram medidos pelo método enzimático colorimétrico. A carga viral do HIV foi obtida pelo método PCR tempo real (Abbot do Brasil. Linearidade do teste: 40 cópias/mL a 10.000.000 cópias/mL de RNA do HIV-1). A contagem de LT-CD4+ percentual e absoluta pela citometria de fluxo (BD Multitest / FACSCalibur™, Bélgica).

Análise estatística

A análise descritiva das variáveis qualitativas foi reportada em número absoluto e percentagem e das variáveis contínuas por meio da média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. A busca por associação entre variáveis qualitativas nominais foi feita pelo teste do Qui-quadrado (χ^2). Para a análise de correlações entre variáveis quantitativas com distribuição normal e sem distribuição normal foram utilizados os testes de Pearson e Spearman, respectivamente. Para comparações entre os dois grupos, utilizou-se o teste t-Student para variáveis quantitativas com distribuição normal e o teste Mann-Whitney para variáveis quantitativas sem distribuição normal. Para a análise multivariada foi utilizada a regressão logística binomial. O nível de significância estatística adotado foi $P\text{-value} < 0.05$. A análise estatística foi realizada no software Jamovi, versão 2.3 (The Jamovi Project, Sidney, Australia).

Aspectos éticos

Cada um dos participantes possuía termo de consentimento assinado por seu responsável, e o termo de assentimento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (parecer nº 1.054.945 / CAAE 36157214.3.0000.0005).

RESULTADOS

O estudo contou com 140 participantes, os quais foram divididos em dois grupos com base nos níveis séricos de 25(OH)D (o procedimento de seleção dos mesmos está esquematizado na Figura 1).

Dos 140 participantes, 74 (55,2%) eram meninas, 113 (84,3%) procedentes da capital e 97,9% foram infectados por transmissão vertical. A mediana da idade foi 10,0 anos (6,0-14,0). A média dos níveis de 25(OH)D foi $26,1 \pm 8,5$ ng/mL. Entre as faixas etárias, os níveis médios foram $35,5 \pm 10,3$ ng/mL; $30,5 \pm 8,5$ ng/mL; $25 \pm 8,2$ ng/mL e $25 \pm 8,3$ ng/mL (lactentes, pré-escolares, escolares e adolescentes, respectivamente). Não houve diferença nos níveis de 25(OH)D entre as faixas etárias ($P = 0,138$). Todos os participantes tinham pelo menos um ITRN no esquema da TARV. A segunda classe mais utilizada foi a dos IP (107/76,4%). As características clínicas, antropométricas e laboratoriais estão descritas na Tabela 1.

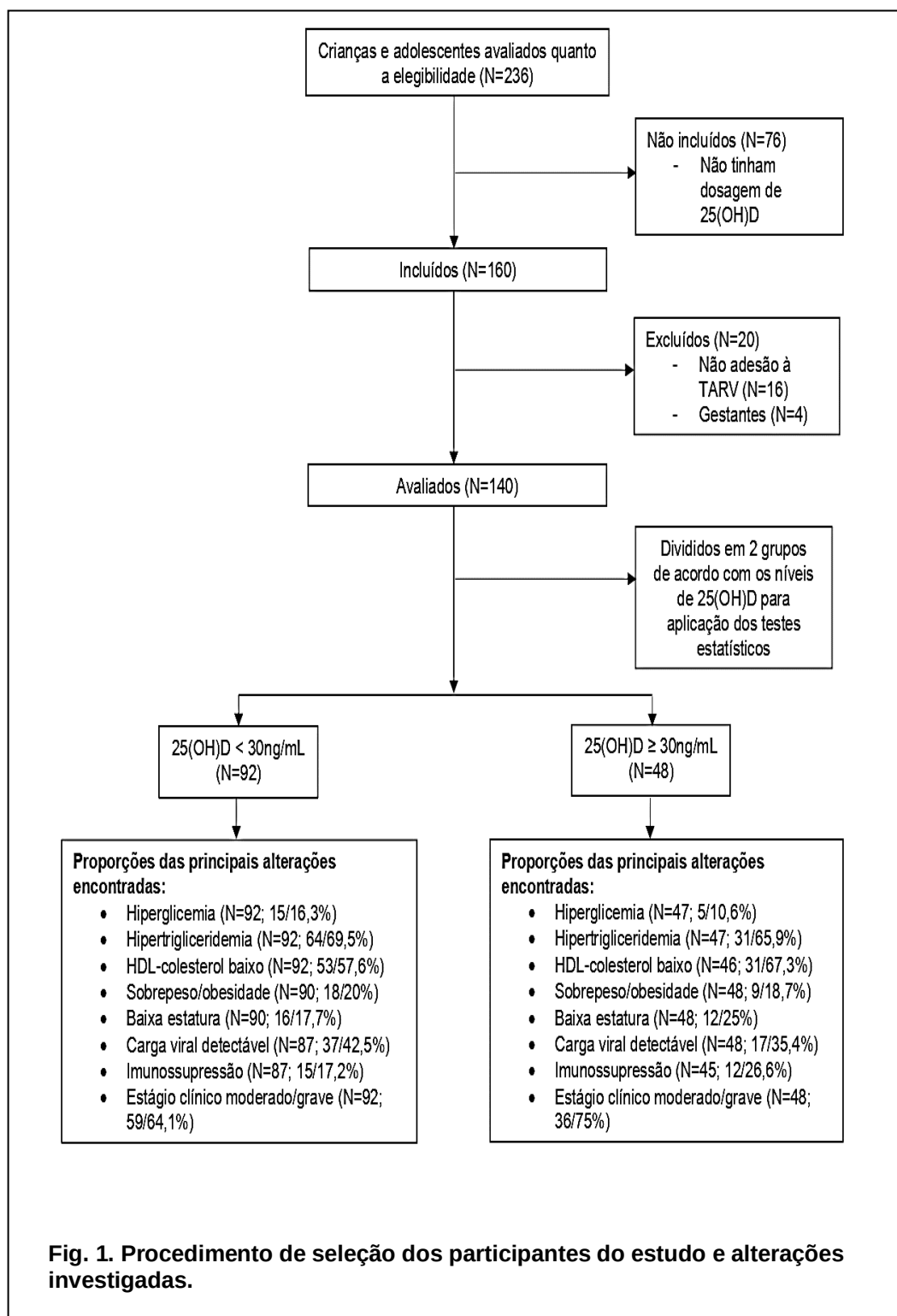


Tabela 1. Características sociodemográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais dos participantes do estudo.

Variável	Lactentes N=2	Pré-escolares N=29	Escolares N=42	Adolescentes N=67	Total N=140
Idade (anos)					
mediana (IIQ)	1.0 (1.0)	4.0 (3.0-5.0)	9.0 (7.50-10.0)	15.0 (13.0-17.0)	10.0 (6.0-14.0)
Gênero n(%)					
Feminino	1 (0.7)	13 (9.3)	31 (22.1)	32 (22.9)	77 (55.0)
Masculino	1 (0.7)	16 (11.4)	20 (14.3)	26 (18.6)	63 (45.0)
Procedência n(%)					
Capital	2 (1.4)	23 (16.4)	43 (30.7)	50 (35.7)	118 (84.3)
Interior	0	6 (4.3)	8 (5.7)	8 (5.7)	22 (15.7)
Peso (Kg) mediana (IIQ)	10.4 (9.45-11.4)	16.8 (14.9-20.8)	24.7 (21.5-30.1)	48.1 (42.4-54.3)	30.1 (21.2-46.3)
Comprimento / altura (cm) mediana (IIQ)	80.0 (76.5-83.5)	104 (94.5-112.0)	126 (122.0-134.0)	157 (152.0-163.0)	135 (117.0-156.0)
IMC^a (Kg/m²) mediana (IIQ)	16.1 (16.1-16.2)	16.9 (15.6-18.1)	15.2 (14.1-16.6)	19.9 (17.5-22.9)	17.0 (15.3-20.0)
Sobrepeso / Obesidade n(%)					
Sim	0	13 (9.4)	6 (4.3)	8 (5.8)	27 (19.6)
Não	2 (1.4)	15 (10.9)	45 (32.6)	49 (35.5)	111 (80.4)
Baixa estatura n(%)					
Sim	1 (0.7)	6 (4.3)	9 (6.5)	12 (8.7)	28 (20.3)
Não	1 (0.7)	22 (15.9)	42 (30.4)	45 (32.6)	110 (79.7)
Forma de transmissão n(%)					
Vertical	2 (1.4)	29 (20.7)	50 (35.7)	56 (40.0)	137 (97.9)
Parenteral ou sexual	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.1)
TARV^b com TDF^c n(%)					
Sim	0	1 (0.7)	3 (2.1)	28 (20.0)	32 (22.9)
Não	2	28 (20.0)	48 (34.3)	30 (21.4)	108 (77.1)
TARV com ITRNN^d n(%)					
Sim	0	0	3 (2.1)	5 (3.6)	8 (5.7)
Não	2 (1.4)	29 (20.7)	48 (34.3)	53 (37.9)	132 (94.3)
TARV com IP^e n(%)					
Sim	2 (1.4)	21 (15.0)	39 (27.9)	45 (32.1)	107 (76.4)
Não	0	8 (5.7)	12 (8.6)	13 (9.3)	33 (23.6)
Tempo de TARV (anos) mediana (IIQ)	1	4 (3.0-5.0)	7 (6.0-9.0)	13 (10.0-15.0)	8 (4.2-12.0)
Classificação clínica da infecção pelo HIV (sinais e sintomas) n(%)					
Ausente / leve	0	9 (6.4)	21 (15)	15 (10.7)	45 (32.1)
Moderada / grave	2 (1.4)	20 (14.3)	30 (21.4)	43 (30.7)	95 (67.9)
Contagem de LT-CD4+ (%) mediana (IIQ)	34.2 (33.8-34.7)	29.1 (22.6-35.5)	29.9 (26.0-34.6)	31.2 (25.9-35.6)	30.2 (25.9-35.4)
Contagem absoluta de LT-CD4+ (célis/mm³) mediana (IIQ)	1851 (1482-2220)	1040 (645-1323)	887 (710-1012)	661 (500-828)	791 (562-1017)
Imunodeficiência n(%)					

Ausente / leve	2 (1.5)	19 (14.4)	38 (28.8)	46 (34.8)	105 (79.5)
Moderada / acentuada	0	7 (5.3)	10 (7.6)	10 (7.6)	27 (20.5)
Carga viral (cópias/mL) mediana (IIQ)	4.128 (4128)	2.367 (664- 118.738)	136 (136-1.220)	345 (112-2.480)	608 (89-4128)
Carga viral suprimida n(%)					
Sim	0	14 (10.4)	28 (20.7)	39 (28.9)	81 (60.0)
Não	1 (0.7)	15 (11.1)	20 (14.8)	18 (13.3)	54 (40.0)
Glicemia (mg/dL) média ± DP	98 (±9.9)	88 (±9.4)	89 (±7.4)	92 (±10.0)	90 (±9.0)
Trigliceridemia (mg/dL) mediana (IIQ)	247 (178-317)	103 (57-120)	111 (80-144)	111 (75-160)	108 (74-144)
HDL-colesterol (mg/dL) média ± DP	27 (±2)	42 (±12)	45 (±9)	40 (±10)	42 (±11)
25(OH)D (ng/mL) média ± DP	35.5 (±10.3)	30.5 (±8.5)	25.3 (±8.4)	24.9 (±8.2)	26.3 (±8.6)

^aÍndice de Massa Corporal ^bTerapia antirretroviral ^cTenofovir desoproxila ^dInibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo ^eInibidor de protease

Dentre os 140 participantes, 92 (65,7%) tinham níveis insuficientes de vitamina D (definidos por 25(OH)D < 30ng/mL; dentre estes, 31 (33,7%) apresentaram níveis < 20ng/mL. Não houve diferença na prevalência de insuficiência entre as faixas etárias ($P = 0.140$). A distribuição por faixas etárias pode ser visualizada na tabela 2.

Tabela 2. Distribuição da frequência dos níveis de 25(OH)D < 30ng/ml entre os participantes.

Faixa etária	25(OH)D < 30ng/mL N (%)	25(OH)D ≥ 30ng/mL N (%)	Total
Lactentes	1 (50%)	1 (50%)	2
Pré-escolares	14 (48,3%)	15 (51,7%)	29
Escolares	35 (68,6%)	16 (31,4%)	51
Adolescentes	42 (72,4%)	16 (27,6%)	58
Total	92 (65,7%)	48 (34,3%)	140

A análise univariada, dos possíveis fatores associados a insuficiência de 25(OH)D, encontrou significância em relação a presença de ITRNN como um dos componentes do esquema da TARV. Os que tinham um ITRNN no esquema apresentaram chance nove vezes maior de ter insuficiência do que os que não utilizavam ITRNN (OR 9.76 [95% IC 0.55-173], $P = 0.035$), e 100% dos participantes com ITRNN tinham insuficiência. Na análise multivariada, porém, este fator não se mostrou significativo (OR 1.72 [95% IC 0.00-Inf], $P = 0.999$). A tabela 3 mostra a análise univariada e multivariada deste e de outros fatores.

Tabela 3. Análise univariada e multivariada de características comumente associadas a níveis de insuficiência/deficiência de 25 (OH)D.

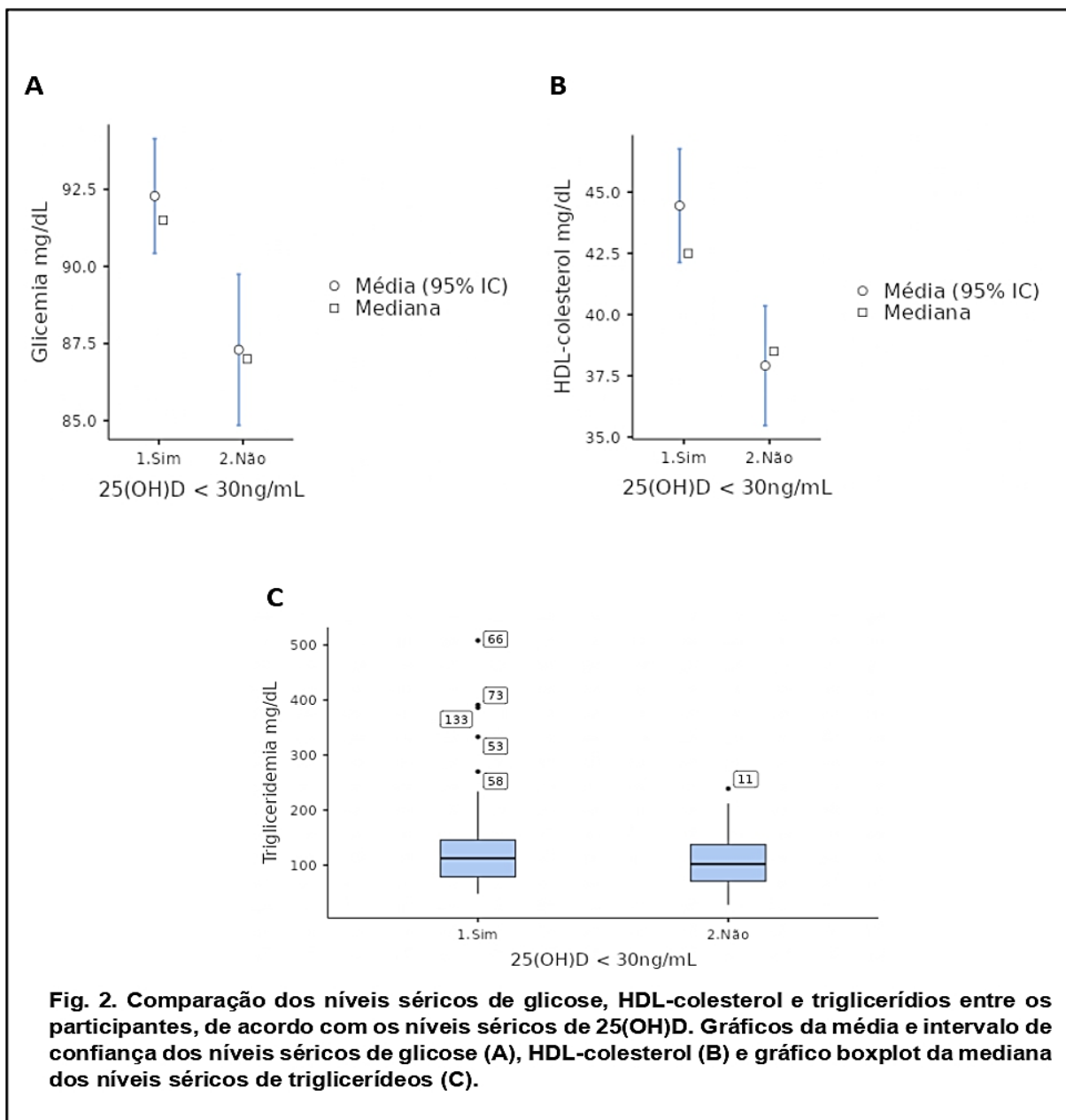
Variáveis	Insuficiência/deficiência					
	OR	Modelo univariado (95% IC)	P valor	OR	Modelo multivariado (95% IC)	P valor
Gênero						
Masculino	1	...	...	1	...	...
Feminino	1.54	(0.76-3.12)	0.224	1.47	(0.68-3.20)	0.320
Procedência						
Interior	1	...	...	1	...	...
Capital	1.11	(0.43-2.88)	0.823	0.99	(0.36-2.71)	0.995
Faixa etária						
Crianças	1	...	...	1	...	...
Adolescentes	1.53	(0.75-3.09)	0.234	0.38	(0.73-4.36)	0.200
TARV com TDF						
Não	1			1	...	...
Sim	0.83	(0.36-1.89)	0.663	0.50	(0.18-1.43)	0.199
TARV com IP						
Não	1			1	...	...
Sim	0.43	(0.17-1.09)	0.070	0.54	(0.21-1.41)	0.209
TARV com ITRNN						
Não	1			1	...	...
Sim	9.76	(0.55-173)	0.035	1.72	(0.00-Inf)	0.999
Histórico de prematuridade						
Não	1	...	...	1	...	...
Sim	0.36	(0.12-1.04)	0.052	0.38	(0.12-1.20)	0.099

Coleta de 25(OH)D estação chuvosa						
Não	1	...	...	1	...	...
Sim	0.68	(0.31-1.51)	0.351	0.76	(0.32-1.80)	0.535
Sobrepeso / obesidade						
Não	1	...	...	1	...	...
Sim	1.08	(0.44-2.64)	0.860	1.49	(0.57-3.88)	0.413
Coinfecção por TB						
Não	1	...	...	1	...	...
Sim	1.67	(0.68-4.07)	0.260	1.67	(0.67-4.16)	0.268

Quando avaliamos a concentração sérica de 25(OH)D, encontramos que os participantes com histórico de nascimento pré-termo tinham concentrações mais altas em comparação aos que não tinham o mesmo histórico (médias: 31.8 ± 9.26 ng/mL versus $25.7 \pm$ ng/mL, $P = 0.008$).

Realizamos a avaliação de piores desfechos relacionados aos níveis de insuficiência de 25(OH)D. Na avaliação do perfil metabólico, os participantes com insuficiência de 25(OH)D apresentaram níveis mais altos de glicemia, em comparação aos participantes com níveis suficientes, sendo esta diferença estatisticamente significativa (médias: 92.3 ± 9.09 mg/dL versus 87.3 ± 8.56 mg/dL, $P = 0.002$). Significativa foi também a diferença nos níveis de HDL-colesterol, mais altos no grupo de participantes com insuficiência de 25(OH)D (médias: 44.4 ± 11.35 mg/dL versus 37.9 ± 8.45 mg/dL, $P = <.001$). Os níveis de triglicerídios foram discretamente mais altos nos participantes com insuficiência, porém essa diferença não atingiu significância estatística (medianas: 113mg/dL [78.8-148] versus 102mg/dL [71-138], $P = 0.198$). No entanto, quando avaliamos a concentração dos níveis séricos de 25(OH)D e a trigliceridemia, encontramos uma fraca correlação inversa, ou seja, quanto

menor a concentração de 25(OH)D, maior a trigliceridemia (R de Spearman - 0.184, $P = 0.030$). A figura 2 mostra a comparação entre os dois grupos (insuficiência [1.sim] versus suficiência [2.não]), através de gráficos da glicemia, do HDL-colesterol e da trigliceridemia.



Na análise univariada e multivariada de desfechos categorizados, a insuficiência de vitamina D não se associou a nenhum pior desfecho. Encontramos associação do histórico de prematuridade com hiperglicemia (glicemia de jejum >99mg/dl) na análise multivariada (OR 6.55 [95% IC 1.32-32.31], $P = 0.021$). Na análise uni e multivariada, o uso de IP associou-se à hipertrigliceridemia, (OR 11.71 [2.15 - 63.57], $P = 0.004$). As demais variáveis e desfechos avaliados estão descritos na tabela 4.

Tabela 4. Análise univariada e multivariada de características possivelmente associadas a alterações metabólicas, pior evolução da infecção pelo HIV e baixa estatura.

Variáveis independentes	Variáveis dependentes					
	Hiperglicemia					
	Modelo univariado			Modelo multivariado		
	OR	(IC 95%)	P valor	OR	(IC 95%)	P valor
Suficiência	1	...	...	1	...	...
Insuficiência / Deficiência	1.64	(0.55 - 4.82)	0.368	3.23	(0.95 - 11.53)	0.058
TARV sem ITRNN	1	...	...	1	...	...
TARV com ITRNN	0.32	(0.01 - 5.76)	0.232	1.97e-7	(0.00 - inf)	0.990
TARV sem IP	1	...	...	1	...	...
TARV com IP	3.17	(0.69 - 14.50)	0.119	5.31	(0.75 - 37.48)	0.094
TARV sem INI	1	...	...	1	...	...
TARV com INI	0.80	(0.27 - 2.37)	0.687	1.61	(0.41 - 6.28)	0.491
Sem Sobrepeso / Obesidade	1	...	...	1	...	...
Com Sobrepeso / Obesidade	0.19	(0.02 - 1.52)	0.085	0.17	(0.02 - 1.47)	0.108
Sem TB	1	...	...	1	...	...
Com TB	0.574	(0.15 - 2.10)	0.397	0.51	(0.12 - 2.12)	0.359
Sem histórico de prematuridade	1	...	...	1	...	...
Com histórico de prematuridade	2.21	(0.63 - 7.69)	0.204	6.55	(1.32 - 32.31)	0.021
Crianças	1	...	...	1	...	...
Adolescentes	1.20	(0.46 - 3.11)	0.705	1.12	(0.39 - 3.21)	0.821
Variáveis independentes	Hipertrigliceridemia					
	Modelo univariado			Modelo multivariado		
	OR	(IC 95%)	P valor	OR	(IC 95%)	P valor
Suficiência	1	...	...	1	...	...

Insuficiência / Deficiência	1.18	(0.55 - 2.50)	0.665	1.32	(0.56 - 3.10)	0.514
TARV sem ITRNN	1	...	...	1	...	...
TARV com ITRNN	1.42	(0.27 - 7.31)	0.677	10.57	(0.95 - 117.26)	0.055
TARV sem IP	1	...	...	1	...	...
TARV com IP	3.11	(1.38 - 6.99)	0.005	11.71	(2.15 - 63.57)	0.004
TARV sem INI	1	...	...	1	...	...
TARV com INI	0.69	(0.31 - 1.50)	0.346	3.64	(0.76 - 17.37)	0.105
Sem Sobrepeso / Obesidade	1	...	...	1	...	...
Com Sobrepeso / Obesidade	0.51	(0.21 - 1.22)	0.126	0.50	(0.19 - 1.30)	0.158
Sem histórico de prematuridade	1	...	...	1	...	...
Com histórico de prematuridade	0.41	(0.14 - 1.20)	0.098	0.71	(0.21 - 2.37)	0.587
Crianças	1	...	...	1	...	...
Adolescentes	0.93	(0.45 - 1.91)	0.848	0.61	(0.27 - 1.40)	0.250

Variáveis independentes	HDL-colesterol baixo					
	Modelo univariado			Modelo multivariado		
	OR	(IC 95%)	P valor	OR	(IC 95%)	P valor
Suficiência	1	...	...	1	...	...
Insuficiência / Deficiência	0.65	(0.31 - 1.38)	0.267	0.52	(0.22 - 1.21)	0.130
TARV sem ITRNN	1	...	...	1	...	...
TARV com ITRNN	0.36	(0.08 - 1.59)	0.163	0.36	(0.05 - 2.37)	0.288
TARV sem IP	1	...	...	1	...	...
TARV com IP	1.20	(0.54 - 2.65)	0.657	0.89	(0.24 - 3.20)	0.860
TARV sem INI	1	...	...	1	...	...
TARV com INI	1.28	(0.59 - 2.75)	0.525	1.21	(0.39 - 3.79)	0.736
Sem Sobrepeso / Obesidade	1	...	...	1	...	...
Com Sobrepeso / Obesidade	1.11	(0.46 - 2.64)	0.818	1.53	(0.59 - 3.93)	0.373
Sem histórico de prematuridade	1	...	...	1	...	...
Com histórico de prematuridade	0.46	(0.16 - 1.32)	0.143	0.42	(0.13 - 1.38)	0.156
Crianças	1	...	...	1	...	...
Adolescentes	2.85	(1.40 - 5.79)	0.003	3.51	(1.62 - 7.63)	0.001

Variáveis independentes	Carga viral detectável					
	Modelo univariado			Modelo multivariado		
	OR	(IC 95%)	P valor	OR	(IC 95%)	P valor
Suficiência	1	...	...	1	...	...
Insuficiência / Deficiência	1.35	(0.65 - 2.80)	0.419	1.47	(0.66 - 3.24)	0.337

TARV com ITRNN	1	...	...	1	...	...
TARV sem ITRNN	0.89	(0.20 - 3.91)	0.882	0.39	(0.06 - 2.46)	0.319
TARV com IP	1	...	...	1	...	...
TARV sem IP	1.07	(0.47 - 2.44)	0.867	0.58	(0.15 - 2.17)	0.427
TARV com TDF	1	...	...	1	...	...
TARV sem TDF	1.22	(0.54 - 2.73)	0.620	1.89	(0.71 - 4.99)	0.196
TARV com INI	1	...	...	1	...	...
TARV sem INI	0.60	(0.27 - 1.34)	0.211	0.36	(0.11 - 1.16)	0.087
Sem TB	1	...	...	1	...	...
Com TB	1.00	(0.43 - 2.29)	1.000	1.05	(0.44 - 2.50)	0.901
Sem histórico de prematuridade	1	...	...	1	...	...
Com histórico de prematuridade	1.02	(0.34 - 3.06)	0.970	1.04	(0.31 - 3.51)	0.941
Crianças	1	...	...	1	...	...
Adolescentes	0.82	(0.41-1.64)	0.574	0.59	(0.26 - 1.34)	0.210

Imunossupressão

Variáveis independentes	Modelo univariado			Modelo multivariado		
	OR	(IC 95%)	P valor	OR	(IC 95%)	P valor
Suficiência	1	...	...	1	...	...
Insuficiência / Deficiência	0.57	(0.24 - 1.36)	0.203	0.64	(0.25 - 1.63)	0.359
TARV com ITRNN	1	...	...	1	...	...
TARV sem ITRNN	0.53	(0.06 - 4.57)	0.565	0.90	(0.07 - 10.92)	0.937
TARV com IP	1	...	...	1	...	...
TARV sem IP	1.89	(0.59 - 5.98)	0.271	1.84	(0.37 - 9.00)	0.448
TARV com TDF	1	...	...	1	...	...
TARV sem TDF	1.32	(0.49 - 3.52)	0.578	1.10	(0.34 - 3.52)	0.865
TARV com INI	1	...	...	1	...	...
TARV sem INI	0.87	(0.33 - 2.28)	0.785	1.18	(0.34 - 4.05)	0.783
Sem TB	1	...	...	1	...	...
Com TB	0.62	(0.19 - 1.97)	0.415	0.64	(0.19 - 2.11)	0.470
Sem histórico de prematuridade	1	...	...	1	...	...
Com histórico de prematuridade	0.95	(0.25 - 3.67)	0.950	1.05	(0.24 - 4.66)	0.940
Crianças	1	...	...	1	...	...
Adolescentes	1.23	(0.52 - 2.87)	0.638	1.24	(0.46 - 3.33)	0.668

Classe clínica da infecção pelo HIV moderada / grave

Variáveis independentes	Modelo univariado			Modelo multivariado		
	OR	(IC 95%)	P valor	OR	(IC 95%)	P valor
Suficiência	1	...	...	1	...	...
Insuficiência/ deficiência	0.59	(0.27 - 1.30)	0.191	0.66	(0.27 - 1.58)	0.352
TARV com ITRNN	1	...	...	1	...	...

TARV sem ITRNN	0.26	(0.05 - 1.14)	0.058	1.27	(0.16 - 9.89)	0.814
TARV com IP	1	...	...	1	...	...
TARV sem IP	2.14	(0.95 - 4.78)	0.061	7.89	(1.32 - 47.24)	0.024
TARV com TDF	1	...	...	1	...	...
TARV sem TDF	1.56	(0.64 - 3.82)	0.325	0.98	(0.31 - 3.06)	0.976
TARV com INI	1	...	...	1	...	...
TARV sem INI	1.62	(0.70 - 3.69)	0.252	8.26	(1.38 - 49.33)	0.021
Sem TB	1	...	...	1	...	...
Com TB	0.82	(0.35 - 1.91)	0.652	0.77	(0.31 - 1.93)	0.588
Sem histórico de prematuridade	1	...	...	1	...	...
Com histórico de prematuridade	0.74	(0.25 - 2.20)	0.593	1.04	(0.31 - 3.50)	0.939
Crianças	1	...	...	1	...	...
Adolescentes	1.89	(0.92 - 3.89)	0.081	2.39	(0.98 - 5.81)	0.054

Variáveis independentes	Baixa estatura					
	Modelo univariado OR	(IC 95%)	P valor	Modelo multivariado OR	(IC 95%)	P valor
Suficiência	1	...	...	1	...	...
Insuficiência / deficiência	0.64	(0.27 - 1.51)	0.315	0.67	(0.27 - 1.67)	0.391
TARV com ITRNN	1	...	...	1	...	...
TARV sem ITRNN	0.54	(0.06 - 4.62)	0.572	0.96	(0.09 - 9.49)	0.974
TARV com IP	1	...	...	1	...	...
TARV sem IP	1.57	(0.54 - 4.52)	0.400	2.01	(0.57 - 7.01)	0.273
TARV com TDF	1	...	...	1	...	...
TARV sem TDF	0.88	(0.32 - 2.41)	0.805	0.92	(0.32 - 2.62)	0.884
Sem TB	1	...	...	1	...	...
Com TB	1.19	(0.45 - 3.14)	0.719	1.32	(0.48 - 3.59)	0.579
Sem histórico de prematuridade	1	...	...	1	...	...
Com histórico de prematuridade	1.42	(0.42 - 4.81)	0.571	1.56	(0.41 - 5.87)	0.505

DISCUSSÃO

Dos 140 participantes, 92 (65,7%) apresentaram insuficiência de vitamina D, definida por 25(OH)D < 30ng/mL; dentre estes, 31 (33,7%) apresentaram níveis < 20ng/mL (deficiência). Avaliando por faixa etária, a prevalência de insuficiência foi de 58,9% e 73,1% entre as crianças e os adolescentes,

respectivamente. A média geral dos níveis de 25(OH)D foi $26.1 \pm 8.5\text{ng/mL}$; entre as crianças, a média foi $27.6 \pm 8.8\text{ng/mL}$ e entre os adolescentes, $24.9 \pm 8.2\text{ng/mL}$.

Um estudo publicado em 2016, realizado na cidade do Rio de Janeiro, com 65 participantes adolescentes e adultos jovens infectados pelo HIV por transmissão vertical, encontrou níveis médios de 25(OH)D de $37.7 \pm 13.9\text{ng/mL}$. Dezenove (29.2%) participantes tinham insuficiência e dentre estes, 6 (31.6%) tinham níveis compatíveis com deficiência.[12] Outro estudo realizado na cidade de São Paulo, publicado em 2017, avaliou as concentrações plasmáticas de 25(OH)D de crianças e adolescentes infectados no período perinatal e encontrou insuficiência em 67.3% dos 58 participantes.[13]

Em 2011, Rutstein avaliou 81 crianças e adultos jovens da Filadélfia (EUA) infectados pelo HIV por transmissão vertical. Utilizou-se um ponto de corte de 25(OH)D $< 11\text{ng/mL}$ para definir deficiência, a qual esteve presente em 36% dos participantes.[3] Em 2013, um estudo com 101 adolescentes tailandeses infectados no período perinatal, encontrou prevalência de insuficiência de 46.5%.[14]

Para compararmos com uma população pediátrica sem HIV, um estudo realizado em Belém com participantes de diversas cidades do Pará, publicado em 2020, encontrou níveis médios de 25(OH)D de $33 \pm 9\text{ng/mL}$ entre as crianças e de $28.5 \pm 7.4\text{ng/mL}$ entre os adolescentes. Este estudo adotou como ponto de corte de normalidade níveis de 25(OH)D $\geq 30\text{ng/mL}$; encontrou insuficiência em 40.9% das crianças e em 64.2% dos adolescentes. [15]

O presente estudo encontrou concentrações menores de 25(OH)D e prevalência maior de insuficiência em comparação as populações dos estudos realizados no Rio de Janeiro e na Tailândia, e resultados semelhantes aos encontrados em São Paulo e na Filadélfia. Encontramos concentrações mais baixas de 25(OH)D em comparação a uma população pediátrica saudável. A prevalência de hipovitaminose D, não só na população vivendo com HIV, apresenta ampla variação. A adoção de diferentes pontos de corte para classificar as concentrações de 25(OH)D, a utilização de diferentes métodos laboratoriais para a quantificação da 25(OH)D, diferenças nos hábitos alimentares e a ingestão de vitamina D na dieta, a latitude e o grau de pigmentação da pele dos participantes de cada estudo são os principais fatores implicados. [10,11,16]

Na análise univariada e multivariada, gênero, procedência, faixa etária, histórico de prematuridade, coleta da 25(OH)D em meses chuvosos, sobrepeso/obesidade e coinfeção HIV-TB não se associaram a insuficiência. Estes achados estão de acordo com o que foi previamente demonstrado por Schtscherbyna *et al.* no Rio de Janeiro e Chokephaibulkit *et al.* na Tailândia.[12,14] O único fator que se associou a hipovitaminose D na análise univariada foi a presença de um ITRNN no esquema da TARV (OR 9.76, $P = 0.035$). Estudos prévios encontraram associação de hipovitaminose D e os ITRNN.[9,17] Esta relação pode ser explicada pelo fato destes antirretrovirais serem potentes indutores do complexo enzimático do citocromo P 450 hepático, levando a um catabolismo aumentado da 25(OH)D e formação de metabólitos inativos.[18]

Encontramos níveis mais altos de glicose plasmática entre os participantes com hipovitaminose D (92.3 ± 9.09 vs. 87.3 ± 8.56 mg/dl. $P = 0.002$). Na avaliação uni e multivariada, não houve associação de hipovitaminose D com hiperglicemia, definida por níveis de glicose plasmática de jejum ≥ 100 mg/dL. O encontro de anormalidades do metabolismo da glicose é comum em pacientes vivendo com HIV. Estão relacionadas principalmente ao uso dos Inibidores de Protease e costumam surgir em idade mais precoce, em comparação aos indivíduos sem HIV.[19] Poucos estudos avaliaram os níveis séricos de 25(OH)D e alterações da glicose em pessoas vivendo com HIV, e os mesmos obtiveram resultados conflitantes.[20,21] Receptores da vitamina D (VDR) estão presentes em diversos tecidos, incluindo as células *beta* das ilhotas pancreáticas produtoras de insulina.[6] Estudos já relacionaram hipovitaminose D, resistência à insulina e disfunção das células *beta*.[22,23]

Uma revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2023, analisou os resultados de três ensaios clínicos randomizados e mostrou que a suplementação de vitamina D reduziu em 15% o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 em pessoas com pré-diabetes.[24] Os três ensaios clínicos não incluíram PVHIV.

No presente estudo, o histórico de prematuridade foi o único fator que se associou à hiperglicemia (OR 6.55; IC 95% 1.32 a 32.31; $P = 0.021$). Crianças e adultos jovens que nasceram com menos de 37 semanas de gestação possuem maior risco de desenvolver resistência insulínica e diabetes mellitus tipos 1 e 2. Tal risco pode estar relacionado a fatores genéticos e ambientais,

alterações da composição corporal no período intrauterino e imaturidade do sistema imunológico.[25]

A insuficiência de vitamina D não se associou a hipertrigliceridemia no presente estudo; no entanto, os níveis de 25(OH)D correlacionaram-se inversamente aos níveis de triglicerídeos (R de Spearman -0.184; $P = 0.030$). Em relação ao HDL-colesterol, os participantes com insuficiência apresentaram níveis mais altos ($P = <.001$), havendo correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e HDL-colesterol (R de Pearson -0.284; $P = <.001$). Estudos prévios encontraram correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos.[26,27] Diferentemente, Schwartz *et al.* não encontraram associação entre vitamina D, HDL e LDL-colesterol, mas encontraram associação direta entre os níveis de 25(OH)D e de triglicerídeos.[28]

A dislipidemia é comumente encontrada em PVHIV, principalmente hipertrigliceridemia e HDL-colesterol baixo, e tende a piorar com a progressão da infecção.[26] Os Inibidores de Protease se associaram a hipertrigliceridemia nas análises uni e multivariada (OR 3.11; IC 95% 1.38 a 6.99; $P = 0.005$; OR 11.71; IC 95% 2.15 a 65.57; $P = 0.004$), um efeito adverso esperado com esta classe de antirretrovirais.

No presente estudo, os adolescentes apresentaram níveis significativamente mais baixos de HDL-colesterol nas análises uni e multivariada, em comparação as crianças. Em um estudo que avaliou o perfil lipídico de crianças e adolescentes vivendo com HIV na Tanzânia, 22.7% tinham níveis de HDL-colesterol menores que 35mg/dL, a alteração mais frequente. Diagnóstico da infecção pelo HIV aos 6 anos de idade ou mais,

imunossupressão grave e uso de inibidores de protease foram fatores independentes para o encontro de dislipidemia nesta população.[29] Em um estudo transversal, de âmbito nacional e de base escolar publicado em 2016, que avaliou os níveis de lipídios plasmáticos de adolescentes brasileiros sem HIV, de 12 a 17 anos, o HDL-colesterol baixo ($<45\text{mg/dL}$), foi a alteração de maior prevalência.[30]

Carga viral detectável, contagem de LT-CD4+ $< 25\%$ e estágios clínicos mais avançados da infecção pelo HIV não se relacionaram à insuficiência de 25(OH)D, achados estes que estão de acordo com estudos prévios. [12,14] Por outro lado, carga viral mais alta esteve diretamente relacionada aos níveis de 25(OH)D no presente estudo, diferentemente do que foi encontrado por Nylén *et al.* [9]

Na análise multivariada, os antirretrovirais inibidores da protease e inibidores da integrase se relacionaram às classes clínicas moderada e grave da infecção pelo HIV, provavelmente por serem altamente eficazes e, no caso dos inibidores de protease, possuírem alta barreira genética contra resistência, sendo drogas indicadas tanto para pacientes virgens de tratamento quanto para os que apresentaram falha com outras classes de antirretrovirais.[31]

Estudos prévios relataram prejuízo do crescimento linear em crianças e adolescentes com níveis insuficientes de 25(OH)D.[32] No presente estudo, a insuficiência não se correlacionou a baixa estatura. Os níveis de 25(OH)D se correlacionaram inversamente ao escore Z da altura por idade e gênero ($P = 0.011$).

O estudo apresentou limitações. Não existem dados sobre os níveis séricos de 25(OH)D na população pediátrica sem HIV no Amazonas. Desta forma, não foi possível fazer tal comparação. Informações quanto a coloração da pele, a quantidade de vitamina D proveniente da dieta e outros hábitos alimentares, o grau de atividade física e a exposição solar dos participantes não foram coletadas, e são fatores que podem influenciar os níveis séricos de vitamina D. A maior parte dos participantes do estudo estava com adequado controle clínico e laboratorial da infecção pelo HIV, de forma que pode não ser possível extrapolar os resultados para uma população com maior imunossupressão e estágios clínicos mais avançados.

Vale ressaltar que os níveis séricos de 25(OH)D dos participantes do nosso estudo começaram a ser avaliados em 2020, e que a pandemia de COVID-19 pode ter exercido alguma influência nos resultados, por meio de mudanças em hábitos alimentares e redução da exposição solar.

Em conclusão, o estudo mostrou que a população pediátrica vivendo com HIV no estado do Amazonas apresenta alta prevalência de hipovitaminose D, a despeito de estar localizado próximo a linha do equador. O encontro de níveis glicêmicos mais altos e uma correlação, mesmo que fraca, com níveis mais altos de triglicerídeos, levanta a preocupação de que, nesta população específica, a hipovitaminose D possa contribuir para piores desfechos metabólicos e, conseqüentemente, cardiovasculares em idade mais precoce. Em vista destes achados, estudos longitudinais são necessários para avaliar os desfechos nesta população.

REFERÊNCIAS

- 1 The INSIGHT START Study Group. **Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection.** *N Engl J Med* 2015; **373**:795–807.
- 2 Amorosa V, Tebas P. **Bone disease and HIV infection.** *Clin Infect Dis* 2006; **42**:108–14.
- 3 Rutstein R, Downes A, Zemel B, Schall J, Stallings V. **Vitamin D status in children and young adults with perinatally acquired HIV infection.** *Clin Nutr* 2011; **30**:624–628.
- 4 Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update. 2023.<https://www.thepath.unaids.org> (accessed 27 Oct2023).
- 5 **Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2023.** 2023.
- 6 Holick MF. **Vitamin D Deficiency.** *N Engl J Med* 2007; **357**:266–81.
- 7 Lips P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; **92**:4–8.
- 8 Holick MF, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, HeaneyRP. **Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.** *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**:1911–30.
- 9 Nylén H, Habtewold A, Makonnen E, Yimer G, Bertilsson L, Burhenne J, *et al.* **Prevalence and risk factors for efavirenz-based antiretroviral treatment-Associated severe Vitamin D deficiency a prospective cohort study.** *Med (United States)* 2016; **95**.

doi:10.1097/MD.00000000000004631

- 10 Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, *et al.* **A systematic review of vitamin D status in populations worldwide.** *Br J Nutr* 2014; **111**:23–45.
- 11 Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Gangemi S, Iaria C, Cascio A. **Vitamin D deficiency in HIV infection: Not only a bone disorder.** *Biomed Res Int* 2015; **2015**. doi:10.1155/2015/735615
- 12 Schtscherbyna A, Gouveia C, Pinheiro MFMC, Luiz RR, Farias MLF, Machado ES. **Vitamin D status in a brazilian cohort of adolescents and young adults with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection.** *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2016; **111**:127–133.
- 13 Carmo FB, Terreri MT, Succi RC de M, Beltrão SV, Gouvea A de FTB, Paulino ERC, *et al.* **Bone mineral density and vitamin D concentration: the challenges in taking care of children and adolescents infected with HIV.** *Brazilian J Infect Dis* 2017; **21**:270–275.
- 14 Chokephaibulkit K, Saksawad R, Bunupuradah T, Rungmaitree S, Phongsamart W, Lapphra K, *et al.* **Prevalence of vitamin d deficiency among perinatally HIV-infected thai adolescents receiving antiretroviral therapy.** *Pediatr Infect Dis J* 2013; **32**:1237–1239.
- 15 de Queiroz NNM, de Melo FTC, Resende F de S, Janaú LC, Neto NJK de S, de Lemos MN, *et al.* **Vitamin d and pth: Data from a cross-sectional study in an equatorial population.** *Endocr Connect* 2020; **9**:667–675.
- 16 Arpadi SM, McMahon D, Abrams EJ, Bamji M, Purswani M, Engelson ES,

- et al.* **Effect of bimonthly supplementation with oral cholecalciferol on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in HIV-infected children and adolescents.** *Pediatrics* 2009; **123**. doi:10.1542/peds.2008-0176
- 17 Carolien J.P. Van Den Bout-Van Den Beukel, Lydia Fievez, Meta Michels, Fred C.G.J. Sweep, Ad R.M.M. Hermus, Marjolein E.W. Bosch, David M. Burger, Bert Bravenboer, Peter P. Koopmans and AJAMVDV. **Vitamin D Deficiency among HIV Type 1-Infected Individuals in the Netherlands: Effects of Antiretroviral Therapy.** *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; **24**. doi:https://doi.org/10.1089/aid.2008.0058
 - 18 Wang Z, Schuetz EG, Xu Y, Thummel KE. **Interplay between vitamin D and the drug metabolizing enzyme CYP3A4.** *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; **136**:54–58.
 - 19 Tadesse WT, Adankie BT, Shibeshi W, Amogne W, Aklillu E, Engidawork E. **Prevalence and predictors of glucose metabolism disorders among People Living with HIV on combination antiretroviral therapy.** *PLoS One* 2022; **17**:1–16.
 - 20 Vescini F, Cozzi-Lepri A, Borderi M, Re MC, Maggiolo F, De Luca A, *et al.* **Prevalence of Hypovitaminosis D and Factors Associated With Vitamin D Deficiency and Morbidity Among HIV-Infected Patients Enrolled in a Large Italian Cohort.** *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **58**:163–172.
 - 21 Ricci GA, Marco RL de, Souza EHI de, Oliveira MB de, Buosi LG, Pirozzi F. **Relação entre disglicemia e dosagem de vitamina d em pacientes**

- com sorologia positiva para HIV / Relationship between dysglycemia and vitamin d dosage in patients with positive HIV serology.** *Brazilian J Dev* 2022; **8**:9309–9321.
- 22 Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. **Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction.** *Am J Clin Nutr* 2004; **79**:820–825.
 - 23 Eckard AR, Tangpricha V, Seydafkan S, O’Riordan MA, Storer N, Labbato D, *et al.* **The Relationship Between Vitamin D Status and HIV-related Complications in HIV-infected Children and Young Adults.** *Pediatr Infect Dis J* 2013; **32**:1224–1229.
 - 24 Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, Angellotti E, *et al.* **Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes.** *Ann Intern Med* 2023; **176**:355–363.
 - 25 Crump C, Sundquist J, Sundquist K. **Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: a national cohort study.** *Diabetologia* 2020; **63**:508–518.
 - 26 Bajaj S, Misra V, Bharghav A, Gupta A, Sonkar K, Ibandalin. **Association of vitamin D levels, lipid profile and intima media thickness in HIV positive patients.** *Indian J Endocrinol Metab* 2012; **16**:411.
 - 27 Conrado T, Miranda-Filho D de B, Bandeira F. **Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease?** *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; **54**:118–122.
 - 28 Schwartz JB, Moore KL, Yin M, Sharma A, Merenstein D, Islam T, *et al.*

- Relationship of Vitamin D, HIV, HIV Treatment, and Lipid Levels in the Women's Interagency HIV Study of HIV-Infected and Uninfected Women in the United States.** *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2014; **13**:250–259.
- 29 Irira ME, Philemon RN, Mmbaga JY, Komba V, Bartlett J, Kinabo GD, *et al.* **Dyslipidemia in HIV-Infected Children and Adolescents on Antiretroviral Therapy Receiving Care at Kilimanjaro Christian Medical Centre in Tanzania: A Cross-Sectional Study.** *Infect Dis Res Treat* 2020; **13**:117863372094886.
- 30 Faria Neto JR, Bento VFR, Baena CP, Olandoski M, Gonçalves LG de O, Abreu G de A, *et al.* **ERICA: prevalence of dyslipidemia in Brazilian adolescents.** *Rev Saude Publica* 2016; **50**. doi:10.1590/s01518-8787.2016050006723
- 31 Gardner EM, Hullsiek KH, Telzak EE, Sharma S, Peng G, Burman WJ, *et al.* **Antiretroviral medication adherence and class- specific resistance in a large prospective clinical trial.** *AIDS* 2010; **24**:395–403.
- 32 Sudfeld CR, Duggan C, Aboud S, Kupka R, Manji KP, Kisenge 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.** *J Nutr* 2015; **145**:121–127.

4 LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS

O estudo apresentou limitações. Não foi possível comparar os níveis de vitamina D com os níveis de uma população pediátrica procedente do estado do Amazonas sem HIV, pois estes dados não estão disponíveis até o momento. Não tivemos informação quanto a coloração da pele, a quantidade de vitamina D ingerida proveniente da dieta e outros hábitos alimentares, o grau de atividade física e a exposição solar dos participantes. Cabe ressaltar que a dosagem da vitamina D iniciou-se no ano de 2020, concomitantemente a pandemia de COVID-19, fato que pode ter gerado mudanças em hábitos que interferem direta ou indiretamente nos níveis da vitamina D.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo é o primeiro realizado em crianças e adolescentes vivendo com HIV, no estado do Amazonas, que acessou os níveis de 25(OH)D desta população, tendo sido realizado na FMT/HVD, o centro de referência em atendimento a PVHA.

A prevalência de níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 30ng/mL foi significativa, e demonstra a importância do rastreio da deficiência desta vitamina, iniciado em 2020, e subsequente correção via suplementação oral.

O encontro de níveis mais altos de glicose e triglicerídeos entre os participantes com níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 30ng/mL, suscita a necessidade de estudos longitudinais para avaliar se esta população está mais susceptível a alterações metabólicas, em vigência de níveis insuficientes de vitamina D.

6 REFERÊNCIAS

1. Mansur H, Michelis MA, Greene JB. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 1981;305(24):1431–8.
2. Gallo RC. The Early Years of HIV / AIDS. *Science* (80-). 2022;298:1728–

- 30.
3. Cooper D, Maclean P, Finlayson R, Michelmores H, Gold J, Donovan B, et al. ACUTE AIDS RETROVIRUS INFECTION. *Lancet* [Internet]. 1985 Mar;325(8428):537–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067368591205X>
4. International Committee on Taxonomy of Viruses. Nomenclature: Human Immunodeficiency Virus. *Ann Intern M*. 1986;105(1):133.
5. WHO. Key facts HIV 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
6. Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2023.
7. Fenales-Belasio E, Raimondo M, Suligo B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1):5–14.
8. Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet*. 1996;348(9019):31–5.
9. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* [Internet]. 2006 Aug;368(9534):489–504. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673606691575>
10. Haseltine WA. Molecular biology of human immunodeficiency virus type 1. *FASEB J*. 1991;5(10):2349–60.
11. Epstein FH, Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Feb 4;328(5):327–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199302043280508>
12. Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *Campion EW, editor. N Engl J Med* [Internet]. 2016 Feb 25;374(8):761–70. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1505256>
13. DANKNER WM, LINDSEY JC, LEVIN MJ. CD4 Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2001 Jan;20(1):40–8. Available from: <http://journals.lww.com/00006454-200101000-00008>
14. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância P e C das I, Sexualmente Transmissíveis do H e das HV. Protocolo Clínico para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasil. Ministérios da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2023.
15. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* [Internet]. 2000 Jun;22(6):685–708. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291800900043>

16. Grobler JA, Dornadula G, Rice MR, Simcoe AL, Hazuda DJ, Miller MD. HIV-1 reverse transcriptase plus-strand initiation exhibits preferential sensitivity to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in vitro. *J Biol Chem* [Internet]. 2007 Mar 16;282(11):8005–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17172472>
17. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, Stillmock K, Grobler JA, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* [Internet]. 2000 Jan 28;287(5453):646–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10649997>
18. Fletcher C V. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV [Internet]. 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv?source=mostViewed_widget#H854869005
19. Chiappini E, Galli L, Tovo P, Gabiano C, Lisi C, Giacomet V, et al. Antiretroviral use in Italian children with perinatal HIV infection over a 14-year period. *Acta Paediatr* [Internet]. 2012 Jul 4;101(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2012.02675.x>
20. Chiappini E, Galli L, Tovo P-A, Gabiano C, Lisi C, Bernardi S, et al. Five-year follow-up of children with perinatal HIV-1 infection receiving early highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2009 Dec 26;9(1):140. Available from: <https://bmcinfecdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-9-140>
21. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795–807.
22. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Nov 20;359(21):2233–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0800971>
23. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. 2023.
24. Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):108–14.
25. Cooper C, Harvey N, Javaid K, Hanson M, Dennison E. Growth and Bone Development. In: *The Window of Opportunity: Pre-Pregnancy to 24 Months of Age* [Internet]. Basel: KARGER; 2008. p. 53–68. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/113170>
26. Schtscherbyna A, Pinheiro MFMC, Mendonça LMC de, Gouveia C, Luiz RR, Machado ES, et al. Factors associated with low bone mineral density in a Brazilian cohort of vertically HIV-infected adolescents. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2012;16(12):e872–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.07.019>
27. Battalora LA, Young B, Overton ET. Bones, Fractures, Antiretroviral Therapy and HIV. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2014 Feb 19;16(2):393.

Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11908-014-0393-1>

28. Pramukti I, Lindayani L, Chen Y-C, Yeh C-Y, Tai T-W, Fetzer S, et al. Bone fracture among people living with HIV: A systematic review and meta-regression of prevalence, incidence, and risk factors. Blank RD, editor. PLoS One [Internet]. 2020 Jun 4;15(6):e0233501. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0233501>
29. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr. 2014;111(1):23–45.
30. Rutstein R, Downes A, Zemel B, Schall J, Stallings V. Vitamin D status in children and young adults with perinatally acquired HIV infection. Clin Nutr [Internet]. 2011;30(5):624–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2011.02.005>
31. Stephensen CB, Marquis GS, Kruzich LA, Douglas SD, Aldrovandi GM, Wilson CM. Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection. Am J Clin Nutr [Internet]. 2006 May;83(5):1135–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000291652329423X>
32. Chokephaibulkit K, Saksawad R, Bunupuradah T, Rungmaitree S, Phongsamart W, Lapphra K, et al. Prevalence of vitamin d deficiency among perinatally HIV-infected thai adolescents receiving antiretroviral therapy. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(11):1237–9.
33. Schtscherbyna A, Gouveia C, Pinheiro MFMC, Luiz RR, Farias MLF, Machado ES. Vitamin D status in a brazilian cohort of adolescents and young adults with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016;111(2):127–33.
34. Nylén H, Habtewold A, Makonnen E, Yimer G, Bertilsson L, Burhenne J, et al. Prevalence and risk factors for efavirenz-based antiretroviral treatment-Associated severe Vitamin D deficiency a prospective cohort study. Med (United States). 2016;95(34).
35. Lips P. Vitamin D physiology. Vol. 92, Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2006. p. 4–8.
36. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, Garcia-Algar O. Vitamina D: Fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. An Pediatr. 2012;77(4).
37. Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266–81.
38. Holick MF, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney RP. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–30.
39. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients [Internet]. 2020 Jul 15;12(7):2097. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/2097>
40. Ong L, Saw S, Sahabdeen NB, Tey KT, Ho CS, Sethi SK. Current 25-

hydroxyvitamin D assays: Do they pass the test? Clin Chim Acta [Internet]. 2012 Jul;413(13–14):1127–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898112001362>

41. Sociedade Brasileira de Pediatria. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Brasil; 2016 p. 6.

7 ANEXOS E APÊNDICES

7.1 Procedimentos operacionais padrão



PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

Código POP	POP_EXM_FIS_CRN_ADO_2021	
Título	Exame físico da criança e do adolescente.	
Idioma da versão original	Português	
Elaborado por: Elizabeth Larissa Sumiya Ikino	Revisado e Aprovado por: Dr.	Data de aplicação:
Data & assinatura	Data & assinatura	Data da próxima revisão:

1. PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

- Exame físico da criança e do adolescente.

2. OBJETIVO

- Padronização da realização do exame físico da criança e do adolescente;
- Identificar atraso no crescimento ou no desenvolvimento infantil;
- Usar a caderneta de vacinação para verificação do status vacinal, registros antropométricos e no acompanhamento do crescimento e desenvolvimento;
- Identificar problemas e se possível resolve-los;
- Estabelecer prioridades para as intervenções diante dos problemas.

3. LOCAL A SER APLICADO

Ambulatório de Infectologia Pediátrica da Fundação de Medicina Tropical Heitor Viera Dourado.

4. MÉTODO EXPERIMENTAL/PROCEDIMENTO

4.1 Amostra

- Pacientes atendidos no ambulatório de Infectologia Pediátrica da FMT/HVD

4.2 Materiais Utilizados

Quantidade	Descrição dos materiais utilizados
1	Lanterna clínica
1	Fita métrica
1	Esfigmomanômetro
1	Abaixador de língua
1	Otoscópio
1	Balança Pediátrica
1	Balança Tradicional
1	Estadiômetro
1	Infantometro
1	Termometro Digital

4.3 Equipamento de proteção individual utilizado

- Luvas
- Máscaras
- Óculos
- Calçado fechado
- Capote

4.4 Procedimento Técnico

1. Higienização simples das mãos antes e depois de cada atendimento;
2. Separar os equipamentos que serão utilizados;
3. Higienizar os equipamentos antes e depois de cada uso;
4. Conferir a identificação do paciente;
5. Realizar a fricção das mãos com álcool gel;
6. Realizar a anamnese da criança a fim de direcionar o exame físico;
7. Explicar a técnica do exame físico e cada passo que será realizado para criança e adolescente (usar linguagem apropriada para cada idade e não infantilizada);
8. Usar EPIS necessários;
9. Realizar medidas antropométricas (peso, estatura/altura/comprimento, perímetro cefálico);
10. Realizar a inspeção, percussão, palpação e ausculta, afim de identificar alterações em todos os segmentos corporais (Céfalo-podálico);
11. Avaliar a pele, anexos e fâneros – registrar todas as alterações encontradas;
12. Identificar malformações, secreções, presença de cateteres ou outros dispositivos;
13. Identificar alterações nas unhas, cor, formatos;
14. Cabeça: inspecionar o formato, alterações ou má-formação. Palpar quanto a abaulamento, bossa, fraturas e lesões;
15. Crânio: aferir o perímetro cefálico em todos os pacientes de 0-2 anos, avaliar o perímetro

cefálico em todos para avaliação de micro/macro cefalia, avaliação do formato, suturas.

Presença de abaulamento ou retrações;

16. Cabelo e couro cabeludo: quantidade, implantação, qualidade/textura, pediculose, descamação, presença de lesões;
17. Pescoço: avaliar se há massas, cisto tireoglosso, cisto branquial, cisto dermóide, tumores, linfadenomegalias, infecções, inflamação das glândulas mandibulares parótida e alterações da tireóide;
18. Face: avaliar simetria ou assimetrias, se existe característica de alguma síndrome, inspecionar lesões, movimentos da face;
19. Olhos: avaliar simetria; pálpebras, canal lacrimal, globo ocular, ptose ou retração palpebral, edema, lacrimejamento excessivo, xeroftalmia, obstrução do ducto lacrimal, conjuntiva e escleróticas verificar a coloração, padrão vascular, edema, hemorragia, hiperemia, corpo estranho. Estrabismo frequente até 6º mês, se há nistagmo;
20. Boca e orofaringe: observar se há presença de fenda palatina. Verificando a simetria dos lábios, cor da mucosa labial, textura, estado de hidratação, integridade;
21. Inspeccionar lesões, hiperpigmentação, cianose, palidez, salivação, gengiva, avaliar a língua, se saburrosa, papilas, língua geográfica/lisa, mobilidade da língua, úvulas, tonsilas palatinas, faringe. Presença de lesões. Atentar: língua seca: desidratação, atrofia das papilas: desnutrição, cor framboesa – escarlatina... frênulo curto, macroglossia, microglossia e anquiloglossia;
22. Bochechas: palpar com o auxílio de uma espátula ao longo do revestimento, externos em busca de nódulos profundos ou ulcerações;
23. Observar garganta, dentição, higiene, integridade e identificar e alterações;
24. Ouvido: realizar otoscopia com otoscópio e verificar se há alteração em conduto auditivo externo, médio e membrana timpânica;
25. Nariz: avaliar presença de lesões, secreção, forma e se há sinais de batimento
26. Tórax: deve ser examinado preferencialmente sem as vestimentas, realizar inspeção, palpação, percussão e ausculta. Atentar as clavículas;
27. Inspeccionar o tórax quanto ao formato, coloração, assimetria, expansibilidade;
28. Coração: realizar ausculta de todos os focos cardíacos;
29. Abdome: primeiro realizar a inspeção, após a ausculta e por fim a palpação e percussão;
30. Genitália feminina: observar presença do meato uretral que deve ser anterior ao orifício vaginal e se orifício vaginal presente. Atenção em sinais de lesões, ferimentos, odor;
31. Genitália masculina: observar a higiene, dermatites, presença e localização do meato uretral, hidrocele e criptorquidia, fimose;

OBS: No adolescente acompanhar características da puberdade, descritos na caderneta do adolescente com as alterações como fala, brotos mamários, menarca entre outros.

32. Ânus: avaliar se há alterações ano-retal, fissuras, incontinência fecal, prurido anal e dermatites. Atentar se lesões;
33. Guardar instrumentos utilizados no exame após higienização;
34. Realizar higienização simples das mãos;
35. Anotar todas as alterações encontradas no exame físico;
36. Anormalidades devem ser investigadas e encaminhadas para o pediatra.

5. Referências Bibliográficas

PORTO, Celmo Celso (ed.). Exame clínico: Porto & Porto. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2017.

VIANA, Dirce Laplace (org.). Manual de procedimentos em pediatria. São Caetano do Sul: Yendis, 2009.

Caderneta de vacinação da criança, 2017.

Caderno 33 do ministério da saúde, 2012. www.sbp.com.br/ (Sociedade Brasileira de pediatria)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento /Secretaria de Atenção básica. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_crescimento_desenvolvimento.pdf



PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

Código POP	POP_EXM_RTN	
Título	Exames de rotina	
Idioma da versão original	Português	
Elaborado por: Elizabeth Larissa Sumiya Ikino	Revisado e Aprovado por: Dr.	Data de aplicação:
Data & assinatura	Data & assinatura	Data da próxima revisão:

1. PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

- Exames solicitados na rotina do paciente que convive com HIV/AIDS

2. DEFINIÇÕES

Transaminase oxalacética	TGO
Transaminase pirúvica	TPG
Gama glutamil transferase	GGT
Elementos anormais do sedimento	EAS
Imunoglobulina G	IgG
Imunoglobulina M	IgM
Anticorpo contra a Hepatite C	Anti-HCV
Anticorpo contra a Hepatite B	Anti-HBS
Exame parasitológico de fezes	EPF
Teste tuberculínico	PPD
Isoniazida e rifampicina	ILTB

3. OBJETIVOS

- Padronização da periodicidade de cada exame necessário para o seguimento do paciente de rotina que já são realizados;
- Exames adicionais avaliados caso a caso;
- Acompanhamento do tratamento e efeitos colaterais.

4. LOCAL A SER APLICADO

- Ambulatório de Infectologia Pediátrica da Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD).

5. AMOSTRA

- Pacientes atendidos no ambulatório de infectologia pediátrica que vivem com HIV/AIDS

6. MATERIAL

- Coleta periférica de sangue (Soro);
- Rotina de coleta, armazenamento conforme o laboratório da FMT/HVD.

7. PROCEDIMENTO TÉCNICO

A cada consulta semestral solicitar:

Bioquímica:

- Ureia
- Creatinina
- Transaminase oxalacética (TGO)
- Transaminase pirúvica (TGP)
- Gama glutamil transferase (GGT)
- Glicose
- Colesterol total e frações
- Triglicerídeos
- Lipídeos Totais

Carga Viral do HIV

- Citometria de Fluxo

Hematologia:

- Hemograma

Urinálise:

- Elementos anormais do sedimento (EAS)

A cada rotina anual acrescentar:

- **Imunologia:**
- Citomegalovírus (IgG / IgM)
- Toxoplasmose (IgG / IgM)
- Epstein Baar Vírus (IgG / IgM)
- Hepatite C (Anti-HCV)
- VDRL (adolescentes)
- Hepatite B (Anti-HBS) (se < 10 mUI/mL, realizar dose dobrada da vacina e dosar novamente após 45 dias)
- Exame Parasitológico de Fezes (EPF)
- Teste tuberculínico (PPD) - Observar exames anteriores (se ≥ 5 mm, NÃO repetir o exame. Verificar a realização do tratamento de ILTB (isoniazida e rifampicina)

8. BIBLIOGRAFIA

PCDT – HIV/AIDS criança

7.2 Instrumento de coleta de dados

NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV/AIDS
Page 1

FICHA DE COLETA DE DADOS

Número de identificação	
Número do prontuário FMT	
Sexo	☐ F ☐ M
Data de nascimento	
Idade (anos, meses) na data da coleta da vitamina D	
Nível sérico de 25 OH vitamina D	
Nível sérico 25 OH Vitamina D (ng/ml) por grupo	☐ ≥ 30 ☐ 20-29 ☐ < 20
Data da coleta da vitamina D sérica	
Carga viral (cópias/mL)	
Carga viral suprimida (< 40 cópias/ml) na data da dosagem de vitamina D	☐ Yes ☐ No
Contagem de T CD4+ absoluto / % na data da dosagem de vitamina D	
Hemoglobina na data da dosagem de vitamina D	
Leucócitos totais na data da dosagem de vitamina D	
Plaquetas na data da dosagem de vitamina D	
Creatinina na data da dosagem de vitamina D	
TGO na data da dosagem de vitamina D	
TGP na data da dosagem de vitamina D	
GAMA GT na data da dosagem de vitamina D	

Glicemia na data da dosagem de vitamina D	
HDL na data da dosagem de vitamina D	
LDL na data da dosagem de vitamina D	
Triglicerídeos na data da dosagem de vitamina D	
Coinfecção Hepatite B na data da dosagem de vitamina D	☐ Yes ☐ No
Coinfecção Hepatite C na data da dosagem de vitamina D	☐ Yes ☐ No
Peso (Kg) na data da coleta da vitamina D	
Altura(cm) na data da coleta da vitamina D	
IMC (Kg/m2) na data da coleta da vitamina D	
Altura para idade (Z-score)	
Baixa estatura (Z-score -2SD)	☐ Yes ☐ No
IMC pela idade (Z-score)	
Condição nutricional	☐ baixo peso ☐ eutrófico ☐ risco de sobrepeso ☐ sobrepeso ☐ obesidade ☐ obesidade grave
Obesidade (entre 0 e 5 anos de idade) $Z > +3$	☐ Yes ☐ No
Obesidade (5 a 19 anos de idade) $+2,0 < Z \leq +3,0$	☐ Yes ☐ No
Estágio puberal de Tanner	
Atraso puberal	☐ Yes ☐ No

7.3 Parecer consubstanciado do cep

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA
DOURADO ((FMT-HVD))



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Coorte pediátrica de crianças expostas ou vivendo com HIV/Aids do Amazonas

Pesquisador: SOLANGE DOURADO DE ANDRADE

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 36157214.3.0000.0005

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/MT/AM

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.054.945

Data da Relatoria: 08/05/2015

Apresentação do Projeto:

Globalmente, 3.2 milhões de crianças e adolescentes de 15 anos viviam com HIV/AIDS em 2013, sendo 9.1% de todas as pessoas infectadas pelo HIV no mundo. No ano 2013, 240.000 crianças adquiriam HIV globalmente.(1) Em 2011 foi lançado o Plano Global da Eliminação de novas infecções por HIV em crianças com a meta de reduzir as novas infecções entre criança em 90% até 2015. O número de novas infecções em crianças diminuiu

de 350.000 em 2009 para 199.000 (170.000 – 230.000) em 2013.(1) A taxa da transmissão vertical também tem diminuído de forma global. Em 2013, 16% (13-18%) das crianças nascidas de mãe vivendo com HIV foram infectadas, comparado com 25.8% em 2009.(1) Na América Latina e no Caribe, o número total de crianças que adquiriram HIV tem diminuído aproximadamente em 24% entre 2009 e 2013.(2) A Estratégia de Eliminação Regional de sífilis congênita e de transmissão vertical do HIV promovida pela Organização Pan-americana da Saúde desde 2009, tem conseguido diminuir a taxa de transmissão vertical na América Latina e no Caribe. Em 2011 a taxa foi de 14.2% (5.8%–18.5%), inferior aos 18.6% (10.5%–22.9%) reportados em 2010.(2) A meta para América Latina e o Caribe é reduzir a transmissão vertical do HIV para de 1% até 2015. (2)No Brasil, os casos de transmissão vertical representam 95.1% de casos aids entre indivíduos menores de 14 anos. (3) Em 2012, a taxa de detecção de casos de aids em menores de 5 anos, que serve como indicador aproximado para monitorar a redução da transmissão mãe-filho, (4) foi de 3.4 por

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25

Bairro: D. Pedro I

UF: AM

Município: MANAUS

CEP: 69.040-000

Telefone: (92)2127-3572

Fax: (92)2127-3572

E-mail: cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA
DOURADO ((FMT-HVD))



Continuação do Parecer: 1.054.945

1000.000 habitantes, sendo a região norte a segunda mais afetada (4.4 por 100.000 habitantes). Nos últimos 10 anos tem se detectado uma diminuição de 35.8% na taxa de detecção de casos de aids em crianças menores de 5 anos. (3) O último estudo multicêntrico nacional foi realizado em 2001, e reportou uma taxa de 7.1%, com algumas diferenças regionais. (5) O Brasil tem apresentado melhoras importantes na cobertura do

teste de HIV durante a gestação, sendo de 79% em 2011. A provisão de ARV para mulheres grávidas para prevenir a transmissão mãe-filho também melhorou. No entanto, somente um 63.86% de mulheres receberam antirretroviral para reduzir o risco de transmissão vertical em 2013, e 50% das crianças expostas ao HIV realizaram detecção virologia nos primeiros dos meses após do nascimento. As estratégias de prevenção de transmissão mãe-filho, como ART durante a gestação, ART durante o parto, e profilaxia pós-natal, parto cesariano programado, evitar a amamentação, não são aplicadas de forma universal. Este estudo permitirá conhecer as tendências da taxa de transmissão mãe filho do HIV no estado de Amazonas e quais são os fatores com maior influência nela. Também descrever e examinar as tendências do perfil clínico, laboratorial e terapêutico, das crianças infectadas pelo HIV/Aids.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar a taxa de transmissão de mãe para filho (transmissão vertical) do HIV, no estado do Amazonas, Brasil, nos anos de 2015 a 2025, em criança expostas ao HIV em seguimento em um serviço de referência em infectologia pediatria na cidade de Manaus e identificar fatores maternos e neonatais associados à transmissão vertical do HIV.

Objetivo Secundário:

Entre crianças expostas ao HIV em seguimento entre o ano 2000 e 2012 em um serviço de referência em infectologia pediatria na cidade de Manaus, estado do Amazonas: • Examinar a tendência da taxa de transmissão vertical do HIV em relação as tendências de estratégias de prevenção como uso de ART durante a gestação, parto, profilaxia neonatal, e evitar a amamentação. • Identificar fatores maternos e neonatais associados à transmissão vertical do HIV. • Descrever a informação clínica, de laboratório, e de tratamento das crianças vivendo com HIV/Aids atendidas num serviço de referência em Manaus. • Descrever o uso de serviços. • Determinar efetividade ao longo do tempo dos antirretrovirais.

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I CEP: 69.040-000
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 Fax: (92)2127-3572 E-mail: cep@fnt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA
DOURADO ((FMT-HVD))



Continuação do Parecer: 1.054.945

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A coleta de sangue respeita a criança já que apenas vai se solicitar uma amostra de 4 ml coletada na primeira visita, e 1 ml a cada 6 meses de seguimentos, sempre coincidindo com a coleta para outros exames para evitar desconforto. A quebra do sigilo não se considera um risco já que os dados vão ser coletados e analisados anonimamente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto intitulado "Coorte pediátrica de crianças expostas ou vivendo com HIV/Aids do Amazonas", da pesquisadora Solange Dourado, trata-se de protocolo unicêntrico, com financiamento próprio, sem coleta de material biológico e com uso de fontes secundárias de dados, como prontuários. A informação será obtida de forma retrospectiva, para a qual se pede dispensa de TCLE nesta emenda, e de forma prospectiva, conforme já aprovado anteriormente. Os pesquisadores apresentam instrumento adequado para a coleta de dados. Pela importância do agravo e natureza metodológica da investigação, considera-se que os benefícios suplantam os riscos. A pesquisa tem a anuência da DAM da FMT-HVD, apresentando viabilidade de execução nas condições propostas, incluindo os aspectos orçamentários. Os pesquisadores explicitam no protocolo os mecanismos de preservação da identidade dos sujeitos da pesquisa. As modificações necessárias foram realizadas no projeto, em decorrência da emenda.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta os seguintes documentos em anexo: 1. PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_369347.pdf, 2. PB_PARECER_RELATOR_830900.pdf, 3. FOLHA DE ROSTO_TV.pdf, 3. TCLE, 4. TALE, 5. Carta anuência Marcus Guerra, 6. Carta de anuência casa Vhida, 7. Carta anuência Dra. Graça, 8. FORM_ PADRAO_ARMASZ_BIOLOGICO, 9. Folha de resposta TV assinada, 10. Termo de dispensa TCLE para a coorte retrospectiva, 11. Instrumento coleta de dados, 12. Projeto detalhado.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclui-se, pela análise da emenda ao protocolo, que não foram verificadas pendências ou inadequações que inviabilizem, do ponto de vista ético, a execução do protocolo. Este é o parecer.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I CEP: 69.040-000
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 Fax: (92)2127-3572 E-mail: cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA
DOURADO ((FMT-HVD))



Continuação do Parecer: 1.054.945

Considerações Finais a critério do CEP:

A presente Emenda ao projeto está APROVADA e os interessados ficam informados de apresentar a este CEP os relatórios parciais e final do estudo, conforme prevê a Resolução CNS nº 466/2012, utilizando o formulário de Roteiro para Relatório Parcial/Final de estudos clínicos Unicêntricos e Multicêntricos, proposto pela CONEP em nossa home page.

MANAUS, 08 de Maio de 2015

Assinado por:
Mariaine Martins
(Coordenador)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I CEP: 69.040-000
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 Fax: (92)2127-3572 E-mail: cep@fmlam.gov.br

7.4 Termo de consentimento livre e esclarecido

ID estudo:Coorte pediátrica de crianças expostas ou vivendo com HIV/Aids do Amazonas

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Coorte pediátrica de crianças expostas ou vivendo com HIV/Aids do Amazonas

A sua criança está sendo convidado/a a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.

A participante da pesquisa fica ciente que:

I). Este documento refere-se a um projeto de pesquisa Dra. Solange Dourado, da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD, com o objetivo de descrever a sua doença, tratamento e transmissão.

As crianças expostas ao HIV são visitadas até os 24 meses de vida. Si neste momento não tem HIV, a criança é dada de alta. A criança HIV positiva é seguida no serviço de infectologia pediátrica até os 21 anos de idade. Os atendimentos se realizam a cada mês. Durante as visitas se fazem perguntas sobre a saúde da criança, os tratamentos, e se tomam amostras de sangue. Neste estudo, se você aceitar participar, uma das amostras de sangue tomada nas visitas a cada 6 meses ira ser armazenada. Para não incomodar, só vamos tomar a amostra quando tivermos que coletar sangue para outros exames. O seu prontuário será revisto para coletar os dados da doença, medicamentos, e transmissão são perguntados durante a rotina normal.

II) A sua participação nesta pesquisa não causará a você nenhum gasto com relação aos procedimentos realizados no estudo;

III). Você tem a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem penalização nenhuma e sem prejuízo sobre o seu atendimento neste hospital.

ID estudo:Coorte pediátrica de crianças expostas ou vivendo com HIV/Aids do Amazonas

IV) não vai gastar tempo por participar por que todo os dados coletados e a amostra de sangue irão acontecer durante a sua visita habitual.

V) nenhum tipo de recompensa ou remuneração será fornecida a você nesta pesquisa, sendo sua participação voluntária;

VI) Benefícios: Participar deste estudo pode trazer benefícios diretos para você ou para seu filho pois pode auxiliar vocês e a equipe a entender melhor suas dificuldades com a doença, o tratamento, a transmissão. Você estará ajudando para melhorar o conhecimento sobre a crianças expostas ou vivendo com HIV/aids, podendo beneficiar futuramente outras pessoas.

VII) Riscos: Não há grandes riscos por que as informações são e a amostra de sangue irão se coletar durante a rotina da visita e não a perguntas ne furadas a mais. A única diferença é que uma amostra de sangue vai ser armazenada e que o seu prontuário vai ser revisto para obter informações sobre a sua doença e os medicamentos.

VIII). Os dados obtidos durante a pesquisa serão mantidos em sigilo pelo pesquisador, assegurando a sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Não colocaremos seu nome em dado algum do estudo; em vez disso, usaremos um número para rotular suas informações.

IX). Os resultados poderão ser divulgados em publicações científicas mantendo sigilo dos dados pessoais;

X). Este documento é emitido em duas vias que serão assinadas por você como responsável pela criança e pelo pesquisador, devendo constar as rubricas das duas em todas as páginas, ficando uma via com cada uma de nós.

XI). Caso| você desejar, poderá pessoalmente, ou por meio de telefone, entrar em contato com o pesquisador responsável para informações adicionais ou tomar conhecimento dos resultados parciais e finais desta pesquisa, no endereço Av. Pedro Teixeira, nº 25, Bairro Dom Pedro, telefone (92) 9132 2432(e-mail: douradosol@yahoo.com.br), ou poderá entrar em contato diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FMT-HVD, no mesmo endereço, telefone (92) 2127-3572.

ID estudo:Coorte pediátrica de crianças expostas ou vivendo com HIV/Aids do Amazonas

Eu, _____, declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Você concorda de livre e espontânea vontade para que a criança do estudo acima descrito?

☒ Sim () Não

Nome da criança:

Identificador do estudo:

Data: ____/____/____

Assinatura do pai, mãe ou
Tutor da criança

Assinatura da Pesquisador
responsável

7.5 Equipe

Nome	Formação	Instituição	Função
Luciana Lobato de Oliveira	Médica	UEA/FMT-HVD	Mestranda
Dra. Camila Helena Aguiar Bôtto de Menezes	Médica	UEA/FMT-HVD	Orientadora
Dra. Solange Dourado de Andrade	Médica	UEA/FMT-HVD	Coorientadora