



Baixa massa óssea em mulheres na menopausa vivendo com HIV

Baja masa osea en mujeres menopausicas viviendo con HIV

Low bone mass in menopausal women living with HIV

Paula Rita Leite da Silva^{1,2}, Mônica Regina Hosannah da Silva e Silva^{1,2}, João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira^{1,2}, Adele Schwartz Benzaken^{1,2,3,4}.

RESUMO

Objetivo: Analisar aspectos clínicos e epidemiológicos da baixa massa óssea em mulheres na menopausa com HIV. **Revisão bibliográfica:** O maior acesso à terapia antirretroviral (TARV) resultou na melhora de sobrevivência das pessoas vivendo com HIV, o que possibilitou envelhecimento dessa população. Muitas mulheres estão atingindo a fase de climatério/menopausa, cuja maior complexidade de manejo, constitui um grande desafio para o clínico. Em mulheres vivendo com HIV (MVH), além de fatores de risco tradicionais e específicos dessa infecção viral, soma-se o hipoestrogenismo, decorrente da falência ovariana, resultando em menor massa óssea e potencial risco de fraturas. Evidências sugerem que o rastreamento periódico para baixa massa óssea, a suplementação de cálcio e vitamina D e tratamento da osteoporose com bisfosfonatos. Não há estudos robustos sobre o efeito da terapia hormonal da menopausa sobre o osso em MVH. Realizou-se a análise e revisão dos principais artigos disponíveis sobre massa óssea em mulheres vivendo com HIV (MVH) na pós-menopausa, discorrendo sobre fatores de risco associados, diagnóstico e tratamento. **Considerações finais:** É importante que clínicos estejam cientes de que MVH na pós-menopausa constituem um grupo de risco para baixa massa óssea, necessitando um manejo diferenciado, que vai muito além do controle da infecção viral.

Palavra-chave: Menopausa, HIV, Massa óssea, Osteoporose.

ABSTRACT

Objective: To analyze clinical and epidemiological aspects of low bone mass in menopausal women with HIV. **Background:** Antiretroviral therapy (ART) increased the life expectancy of people living with HIV (PLH), who are experiencing clinical issues of the elderly population. Many of these are women reaching the menopause/climacteric phase, which means an important challenge to clinicians, who are not well prepared to this complex management. In women living with HIV (WLH), hypoestrogenism resulting from ovarian failure joins to traditional risk factors and those related to HIV infection leading to low bone mass and potential risk of fractures. Evidence suggests periodic screening for low bone mass, calcium and vitamin D supplementation and the use of bisphosphonates for osteoporosis treatment. **Final considerations:** There are several data gaps regarding the relationship between HIV and the menopause, including the effect of hormone therapy (TH) on bone. It's fundamental of clinicians to be aware of the full needs of WLH, that comprises much more than viral control, including a special management of bone mass.

Keywords: Menopause, HIV, Bone mass, Osteoporosis.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Estado do Amazonas. Manaus – AM.

² Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado. Manaus - AM.

³ Fiocruz Amazônia/Instituto Leônidas e Maria Deane. Manaus - AM

⁴ AIDS Healthcare Foundation. Manaus – AM.

RESUMEN

Objetivo: Analizar aspectos clínicos y epidemiológicos de la baja masa ósea en mujeres menopáusicas con VIH. **Revisión bibliográfica:** El mayor acceso a la terapia antirretroviral (TAR) resultó en una mejor supervivencia para las personas que viven con el VIH, lo que ha permitido que esta población envejezca. En el caso de las mujeres, muchas están llegando a la fase del climaterio/menopausia, cuya mayor complejidad de manejo constituye un gran desafío para el clínico. En las mujeres que viven con el VIH (MVH), además de los factores de riesgo tradicionales y específicos para esta infección viral, el hipogonadismo, resultante de la insuficiencia ovárica, da como resultado una masa ósea más baja y un riesgo potencial de fracturas. La evidencia sugiere la detección periódica de baja masa ósea, suplementos de calcio y vitamina D y tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos. **Consideraciones finales:** Todavía no hay estudios sobre el efecto de la terapia hormonal en la menopausia sobre el hueso en MVH. Es importante que los médicos sean conscientes de que la MVH posmenopáusica constituye un grupo de riesgo de baja masa ósea, lo que requiere un manejo diferenciado que va mucho más allá del control de la infección viral.

Palabras clave: Menopausia, HIV, Hueso, Osteoporosis.

INTRODUÇÃO

O *National Institutes of Health* (2001) considera a osteoporose como uma doença sistêmica do esqueleto que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, levando a um aumento do risco de fragilidade óssea e de susceptibilidade a fraturas. Em virtude de a DMO ser apenas um entre os importantes fatores de risco para fratura, sua utilidade como indicador de osteoporose é limitada, considerando que a maioria das fraturas por fragilidade ocorre em pessoas com valores de DMO acima dos limites considerados patológicos. O ideal, então, seria a análise macro e microestrutural do osso (SCHUIT et al., 2004). A densidade mineral óssea (DMO) é uma medida quantitativa do conteúdo mineral (cálcio) na massa óssea, expressa em gramas por centímetro quadrado (g/cm^2), cuja redução leva ao aumento do risco de osteoporose e de fraturas (LORENTZON M e CUMMINGS SR, 2015).

O esqueleto de um ser humano adulto é composto por osso cortical e trabecular, que variam em quantidade de acordo com a região do corpo, em que um dos tipos pode predominar. A remodelação óssea é um processo pelo qual o osso antigo é substituído por osso novo. A sequência de eventos ocorre sempre com a reabsorção seguida pela formação óssea e o osso formado se equipara ao osso reabsorvido num adulto jovem. Esse processo ocorre em pequenos sítios que são as unidades de remodelação óssea, onde o recrutamento de osteoclastos é seguido pela reabsorção de uma certa quantidade de osso mineralizado, culminando com apoptose dos osteoclastos. Em seguida, os osteoblastos são recrutados para esse local onde irá ocorrer a formação e mineralização de novo tecido ósseo na cavidade resultante da ação osteoclástica prévia (COMPSTON JE, et al., 2019). A infecção pelo HIV persiste como um problema global de saúde pública afetando cerca de 38 milhões de pessoas no mundo (UNAIDS, 2022). Porém, com o advento de novas terapias antirretrovirais (TARV), passou de uma condição fatal para uma doença de manejo crônico, o que permitiu o envelhecimento das pessoas vivendo com HIV – PVH (VANCE DE, et al., 2011).

Atualmente, no mundo, cerca de 8.4 milhões de PVH tem mais de 50 anos, sendo de 150 mil delas no Brasil (UNAIDS, 2022; DATASUS, 2023). Mesmo com o controle virológico, as alterações metabólicas e inflamatórias persistem, predispondo a inflamação crônica e ao início precoce de doenças, como diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença renal, síndrome metabólica e risco aumentado de fraturas, observado de forma consistente ao longo do tempo (LEWDEN C e BOUTELOUP V, 2012).

Torna-se, então, fundamental para o clínico que essa paciente seja identificada precocemente e seguida ao longo do tempo possibilitando medidas preventivas e terapêuticas que visem reduzir a morbimortalidade causada pela baixa massa óssea nessa população específica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O estudo de Prior J, et al. (2007) demonstrou o aumento do risco de fraturas em PVH desde os anos 2000. Em 2020, foram realizadas duas metanálises que demonstraram aumento do risco de fraturas por fragilidade (OR 1,51; IC 95%: 1,41 a 1,63) e fratura de quadril (OR 4,05; IC 95%: 2,99 a 5,49). As PVH apresentaram

menor DMO no quadril (z-score - 0.31, 95% IC: - 0.46 a -0.27) e na coluna lombar (z-score - 0.36, 95% IC: - 0.39 a - 0.15) comparados aos controles. Porém, a baixa DMO não explicou totalmente o risco aumentado de fraturas nessa população (STARUP-LINDE J, et al., 2020). Na segunda metanálise, a prevalência agrupada estimada de fraturas entre PVH foi de 6,6% (95% IC: 3.8-11.1) com odds ratio agrupado de 1.9 (95% IC: 1.1-3.2) comparado à população geral. A incidência agrupada de fraturas foi estimada em 11.3/1000 pessoas-ano (95% IC: 7.9-14.5) com a razão de incidência de 1.5 (95% IC: 1.3-1.8) em comparação com a população geral (PRAMUKTI I, et al., 2020).

Em 2021, Chang et al demonstraram que PVH tem maior prevalência de fraturas (4.08% versus 0.44%) e fraturas por fragilidade (2.66% versus 2.19%) do que controles. O risco relativo de fraturas em geral e fraturas por fragilidade de PVH foi 1.91 (95% IC, 1.46–2.49; $p < 0.001$) e 1.68 (95% IC: 1.40–2.01; $p < 0.001$). As PVH também apresentaram mais fraturas vertebrais (1.26% versus 0.37%; RR, 1.97; 95% CI: 1.22–3.2; $p < 0.05$), fraturas de quadril (1.38% versus 0.81%; RR, 1.88; 95% CI: 0.99–3.57; $p = 0.05$), e fraturas de antebraço (1.38% versus 1.29%; RR, 1.67; 95% CI: 1.13–2.45; $p < 0.05$) do que controles não infectados (CHANG CJ, et al., 2021).

Existem fatores de risco para osteoporose que estão presentes na mulher climatérica mesmo na ausência da infecção pelo HIV, tais como: idade, raça branca, fraturas prévias, história familiar, IMC baixo, tabagismo, etilismo, sedentarismo, má nutrição, déficit de vitamina D, menopausa precoce, comorbidades e uso de medicamentos, além de fatores de risco para osteoporose relacionados à infecção pelo HIV, tais como: efeito direto da infecção viral, efeito direto da TARV e disbiose da flora intestinal. Devido à alta prevalência de fatores de risco tradicionais para osteoporose mesmo antes da infecção pelo HIV, as PVH já apresentam DMO menor antes mesmo de adquirir o vírus (GUARALDI G, et al., 2015) e que se somam posteriormente aos fatores de risco específicos da infecção viral.

Impacto da infecção pelo HIV na massa óssea

As ações deletérias do HIV nas células se fazem por: lesão direta por replicação viral, liberação de várias proteínas relacionadas ao HIV induzindo apoptose, estresse oxidativo, disfunções mitocondriais e autofagia celular, indução de senescência de células tronco mesenquimais precursoras dos osteoblastos, aumento da produção de citocinas inflamatórias (IL-6 e IL-8), secreção aumentada de RANK-L (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase) e catepsina K por linfócitos e macrófagos infectados com aumento do recrutamento de osteoclastos, cuja ação osteolítica forma zonas de selagem maiores e mais densas. O HIV tem impacto negativo no equilíbrio entre formação e reabsorção óssea através de vários mecanismos levando ao aumento da perda óssea e DMO reduzida em comparação a pessoas não infectadas (DELPINO MV e QUARLERI J, 2020).

Em PVH, a população microbiana do intestino possui alterações em sua capacidade funcional e redução de sua diversidade promovendo um ambiente pró-inflamatório e potencialmente patogênico (ALZHRANI J, et al., 2019). Logo após a infecção pelo HIV, ocorre uma importante redução dos linfócitos T no GALT (gut-associated lymphoid tissue), seguida pelo aumento da permeabilidade da barreira intestinal com aumento da translocação microbiana e ativação da resposta imune inata. Isso acarreta um status pró-inflamatório que, entre outras consequências, induz a osteoclastogênese (BIVER E, et al., 2019).

Impacto da terapia antirretroviral na massa óssea

Sabe-se que o início da TARV cursa com perda da massa óssea de 2 a 6% nos primeiros 2 anos devido à reconstituição imune e aumento de marcadores relacionados à formação e reabsorção óssea (BROWN TT, et al., 2009; OFOTOKUN I, et al., 2016). Essa perda óssea é observada em todos os esquemas de TARV, porém os regimes com TDF (tenofovir desoproxil fumarato) estão associados a maior comprometimento da massa óssea (HASKELBERG H, et al., 2012), provavelmente, devido a uma perda renal de fosfato e hiperparatireoidismo secundário (COTTER AG e POWDERLY WG, 2011).

Em estudos comparativos entre o regime de tratamento com TDF x Lamivudina e Emtricitabina (96 semanas de tratamento), o grupo TDF demonstrou maior perda óssea (BROWN TT, et al., 2009). Estudos com esquemas contendo Raltegravir mostram perda óssea menor ou mesmo ganho comparado ao TDF

(COMPSTON et al., 2019). Em virtude desse impacto negativo do TDF sobre o osso, tem-se preferido esquemas contendo TAF (tenofovir alafenamida) devido ao menor efeito deletério sobre a massa óssea com possível recuperação da perda óssea sofrida anteriormente (WANG H, et al., 2016).

Em relação a outras drogas, como os inibidores de protease – IP, os dados são conflitantes em que se observou aumento da perda óssea (MCCOMSEY GA, et al., 2011) ou não (BROWN TT, et al., 2009). As evidências atuais recomendam o uso de regimes menos deletérios ao osso como tenofovir alafenamida/emtricitabina/bictegravir com abacavir/lamivudina/dolutegravir em PVH com elevado risco de fratura. Mesmo assim, o TDF continua a ser usado em regimes combinados para o tratamento do HIV bem como em esquemas de PrEP (profilaxia pré-exposição) em todo o mundo (SHIAU S, et al., 2020).

Baixa massa óssea em mulheres na menopausa

A prevalência de osteoporose em mulheres no mundo varia entre 12.5% e 23% (SALARI N, al., 2021; SALARI N, et al., 2021). Entre os anos de 2013 e 2014, um estudo mostrou uma prevalência de 16.5% em mulheres estadunidenses acima de 50 anos (LOOKER AC, et al., 2017). Nos EUA, estima-se que ocorram mais de 2 milhões por ano de fraturas relacionadas à osteoporose, sendo cerca de 700 mil fraturas na coluna e 300 mil no quadril, resultando em mais de 500 mil hospitalizações. A maioria dessas fraturas ocorrem em mulheres na pós-menopausa, com cerca de dois terços dos casos após os 75 anos (HANSEN D, et al., 2021).

No Brasil, estima-se que 54.800 das PVH acima de 50 anos são mulheres (DATASUS, 2022). Sabe-se que a menopausa é um fator de risco clássico para osteoporose sendo um problema de saúde pública devido à elevada morbimortalidade. Durante a perimenopausa, a deficiência estrogênica leva ao aumento da expressão do RANKL, ativando os osteoclastos. A DMO começa a declinar cerca de 1 ano antes da DUM e continua a cair no mesmo ritmo até cerca de 2 anos após a data da última menstruação (DUM) (GREENDALE GA, et al., 2012).

Nessa fase, a reabsorção óssea se acelera, superando a capacidade de formação óssea pelos osteoblastos. A perda total aproximada é de 10% a 12% na coluna lombar e quadril nessa etapa. Após a transição perimenopausa, a taxa de perda óssea cai de 2% para 0.5%/ano nos anos subsequentes (FARR JN e KHOSLA S, 2015). Em MVH na pós-menopausa, uma revisão sistemática mostrou uma grande variação (7 a 84%) na prevalência de osteoporose, enquanto em controles não infectados pelo HIV, essa prevalência foi de 0.7 a 23% (CORTÉS YI, et al., 2015).

Investigação diagnóstica

Todas as MVH na pós-menopausa devem ser investigadas para avaliar o risco de fraturas por fragilidade e baixa DMO. Sugere-se realizar a densitometria óssea com uso do DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) em todas as mulheres na pós-menopausa, homens \geq 50 anos e PVH com alto risco para fraturas por fragilidade incluindo: história prévia pessoal de fratura por fragilidade, tratamento com glicocorticoides por mais de 3 meses (\geq 5 mg de prednisona ao dia ou equivalente) e risco elevado de quedas (BIVER E, et al., 2019).

O FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*) calcula o risco de probabilidade de fratura osteoporótica em 10 anos para fraturas maiores (antebraço, coluna e úmero proximal) e fratura de quadril e pode ser usado sem a DMO, como ferramenta na tomada de decisões clínicas e intervenções. A ferramenta online pode ser acessada no endereço eletrônico <https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora>. Como a infecção pelo HIV e seu tratamento são considerados fatores de risco para a baixa massa óssea, alguns autores sugerem marcar o box de osteoporose secundária durante o cálculo do FRAX das PVH (McCOMSEY GA, et al., 2010).

Alguns dados são essenciais para serem colhidos na história clínica e exame físico para o cálculo do FRAX tais como: idade, raça, gênero, IMC, história pessoal de fratura por fragilidade, história parental de fratura de quadril, tabagismo atual, uso de álcool, uso de corticoides, artrite reumatoide e osteoporose secundária. Um estudo de corte transversal com 744 PVH acima de 50 anos (92.9% de homens e idade média de 56 ± 5 anos), observou-se prevalência de osteoporose e osteopenia com uso de DEXA de 12.2% e 63.7%, respectivamente. O FRAX foi maior que 10% em apenas 2 pacientes, enquanto 98.9% dos pacientes com

osteoporose apresentaram resultados normais nesse score, não predizendo a presença de osteoporose nas PVH acima de 50 anos (MAZZITELLI M, et al., 2021). Isso pode ser explicado por importantes fatores relacionados ao HIV não terem sido incluídos no algoritmo até o momento, o que pode subestimar o risco de fraturas para PVH (YIN MT, et al., 2016).

Para avaliar a DMO, o DEXA é considerado o padrão-ouro. Apesar de limitações relacionadas a artefatos e ao tamanho do osso avaliado é um exame rápido e de fácil execução, com baixa dose de radiação e custo acessível (LeBOFF M, et al., 2022). Outros exames disponíveis para avaliar a DMO são Tomografia Computadorizada Quantitativa, Ultrassom Quantitativo e Ressonância Nuclear Magnética. De acordo com a OMS, a DMO é expressa em relação ao padrão de um adulto jovem (T-score) e classificada como normal (T-score > 1 DP), osteopenia (T-score entre -1.0 e -2.5 DP), ou osteoporose (T-score ≤ -2.5 DP) (KANIS JÁ, et al., 1994).

Prevenção e manejo

Além da avaliação periódica dos fatores de risco clínicos para fragilidade óssea, a prática regular de exercícios físicos deve ser estimulada, bem como o desencorajamento de hábitos como tabagismo e etilismo. A avaliação do risco de quedas também deve ser considerada nessa população já que tanto a infecção pelo HIV quanto o uso de TARV podem aumentar o risco de neuropatias periféricas. A interrupção ou substituição, se possível, de certas medicações associadas à perda óssea como anticonvulsivantes, inibidores da bomba de próton, tiazolidonas e corticoides deve ser realizada. As suplementações e o tratamento farmacológico da osteoporose na PVH não diferem das prescritas à população geral (BIVER E, et al., 2019).

A Sociedade Norte Americana de Menopausa e a *Bone and Health Osteoporosis Foundation* recomendam a ingestão de 800 a 1.200 mg de cálcio diariamente, preferencialmente através da dieta, e a suplementação deve ser considerada se a ingestão diária for inferior a 800 mg por dia. A dose recomendada de vitamina D é de 800 a 2000 UI por dia (NAMS, 2021; LeBOFF M, et al., 2022). A prevalência de déficit de vitamina D (25-OH-vitamina D < 20 ng/ml) em PVH pode chegar a 80%, apesar de terem dieta semelhante à da população geral (PETERS BS, et al., 2015). A suplementação dessa vitamina até valores adequados mostrou redução de níveis inflamatórios, dos marcadores de remodelação óssea e do hiperparatireoidismo secundário em PVH com qualquer esquema de TARV (ALVAREZ N et al, 2019), além de atenuar a perda óssea que ocorre com o início da TARV (OVERTON ET, et al., 2018).

Um estudo randomizado observou que a suplementação com 3000 UI de vitamina D, apesar de melhorar os níveis dessa vitamina em MVH na pós-menopausa, não mostrou melhor performance sobre a massa óssea em comparação ao uso da dose habitual de 1000 UI por dia (YIN MT, et al., 2019). Esquemas alternativos de TARV devem ser considerados em pacientes que irão iniciar o tratamento, que tiveram diagnóstico de baixa massa óssea ou com FRAX para a idade abaixo do limite recomendado para intervenção, quando se deve evitar o TDF e dar preferência ao TAF e outras drogas, apesar de ainda não haver dados sobre a incidência de fraturas após a troca desses esquemas (GIBELLINI D, et al., 2010).

Em casos de osteoporose já estabelecida, o tratamento pode ser iniciado com bisfosfonatos, que são as drogas antirreabsortivas mais estudadas, sendo seguras e bem toleradas. Seu mecanismo de ação interfere na ação de osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea e aumentando a DMO. O uso de bisfosfonatos por 3 anos reduziu o risco de fraturas vertebrais em 41-70% em mulheres na pós-menopausa com osteoporose (MCCLUNG M e HARRIS ST, MILLER PD, et al., 2013).

Outros estudos mostraram redução do risco de fraturas de quadril e não-vertebrais em 28-50% e 20-38 %, respectivamente, em mulheres na pós-menopausa não infectadas pelo HIV (BONE HG, et al., 2004; BLACK DM, et al., 2015). Em mulheres jovens na pós-menopausa, os bisfosfonatos aumentaram a DMO ao longo de 2 anos em 3.1% a 6.0% na coluna lombar 1.8% a 4.0% no fêmur proximal (MCCLUNG M, et al., 2013). Em PVH, os estudos mostraram aumento da DMO com o alendronato e com o ácido zoledrônico (BOLLAND MJ, et al., 2012; NEGREDO E, et al., 2015). Em caso de baixa aderência ao alendronato de sódio, que costuma ser a droga de primeira linha, deve-se considerar o ácido zoledrônico na dose anual de 5mg por via endovenosa.

Em mulheres na pós-menopausa, a terapia hormonal sistêmica oral ou transdérmica combinada com estrogênio e progesterona (TEP) ou a estrogênioterapia isolada (TE) mostraram benefícios significativos na DMO comparada a pacientes usando placebo em ensaios clínicos randomizados (HOSKING D, et al., 1998). No estudo WHI (Women's Health Initiative) a TEP aumentou a DMO na coluna lombar (4.5%) e no colo do fêmur (3.7%) (CAULEY JA, et al., 2003).

Com o uso de terapia hormonal combinada por 5 a 7 anos, o risco de fratura reduziu significativamente na coluna lombar, quadris e outros sítios com uso de terapia hormonal (FINK HA et al., 2019). O WHI também mostrou redução no risco combinado de fraturas em 34% (quadril, coluna lombar e fraturas em geral) (CAULEY JA, et al., 2003). Porém, o efeito benéfico do estrogênio sobre o osso cessa alguns meses após a interrupção da TH, com redução da DMO entre 3 a 6% no primeiro ano após a interrupção. Cerca de 2 anos após o fim da TH, a DMO cai para níveis semelhantes aos de mulheres que nunca usaram TH (PAPADAKIS G, et al., 2016).

A indicação primária da TH é o alívio dos distúrbios vasomotores em mulheres com até 10 anos após a menopausa, abaixo dos 60 anos, sendo o efeito benéfico do estrogênio no osso um benefício secundário. Ainda que não haja diferenças para a DMO entre as diversas preparações estrogênicas, e entre as vias oral e transdérmica, esta última via parece estar associada a um menor risco de eventos trombóticos e acidente vascular cerebral (NAMS, 2021).

É razoável pensar que os mesmos benefícios da TH sobre o osso de mulheres menopausadas não infectadas possam ser considerados para MVH na pós-menopausa. No entanto, não há dados suficientes que corroborem essa ideia. Num estudo com 73 MVH na pós-menopausa apenas 58% aceitaram a indicação da TH devido a distúrbios vasomotores, porém, 17% interromperam o tratamento, mesmo com 68% da amostra apresentando baixa massa óssea (HOWELLS P, et al., 2019). Outro estudo com 1350 mulheres na menopausa, das quais 8% faziam uso de TH, não houve evidências de benefícios ou danos à massa óssea (YIN MT, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a evolução da TARV possibilitando o aumento do número de MVH na pós-menopausa, o clínico tem diante de si um importante desafio, que é o manejo de uma paciente com multimorbidades e em uso de polifarmácia. O perfil dessa paciente necessita de uma equipe multidisciplinar, o que nem sempre é possível nos cenários de atendimento dessa população. Além disso, ainda existem muitas questões sem resposta quanto ao uso de TH nas MVH, o que demanda a realização de pesquisas bem conduzidas que possibilitem um atendimento mais individualizado que atenuar o impacto negativo da menopausa sobre os diferentes órgãos e sistemas.

REFERÊNCIAS

1. ALVAREZ N, et al. The potential protective role of vitamin D supplementation on HIV-1 infection. *Front Immunol.*, 2019; 10: 2291.
2. ALZHRANI J, et al. Inflammatory and immunometabolic consequences of gut dysfunction in HIV: parallels with IBD and implications for reservoir persistence and non-AIDS comorbidities. *EBioMedicine*, 2019; 46:522– 31.
3. BIVER E, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of bone fragility in people living with HIV: a position statement from the Swiss Association against Osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 2019; 30(5): 1125–1135.
4. BLACK DM, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.*, 2015; 30: 934-944
5. BOLLAND MJ, et al. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and bone density persist for at least five years in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2012; 97(6):1922–1928.

6. BONE HG et al; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.*, 2004; 350: 1189-1199.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. Acessado em 30 de janeiro de 2023.
8. BROWN TT, et al. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 2009; 51: 554–61.
9. CAULEY JA, et al. Women’s Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women’s Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 2003; 290: 1729-1738
10. CHANG CJ, et al. People with HIV infection had lower bone mineral density and increased fracture risk: a meta-analysis. *Arch Osteoporos*, 2021; 16(1): 47.
11. COMPSTON JE, et al. Osteoporosis. *Lancet*, 2019; 26(393): 364-376.
12. CORTÉS YI, et al. Bone Density and Fractures in HIV-infected Postmenopausal Women: A Systematic Review. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 2015; 26(4): 387-98.
13. COTTER AG e POWDERLY WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. *Best Res Clin End Metab.*, 2011; 25: 501–15.
14. DELPINO MV e QUARLERI J. Influence of HIV infection and antiretroviral therapy on bone homeostasis. *Front Endocrinol.*, 2020; 11:502.
15. FARR JN e KHOSLA S. Skeletal changes through the lifespan—from growth to senescence. *Nat Rev Endocrinol.*, 2015; 11: 513-521.
16. FINK HA, et al. Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review. *Ann Intern Med.*, 2019; 171: 37-50
17. GIBELLINI D, et al. Analysis of the effects of specific protease inhibitors on OPG/RANKL regulation in an osteoblast-like cell line. *New Microbiol.*, 2010; 33:109–15.
18. GREENDALE GA, et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: Results from the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res.*, 2012; 27(1): 111–118.
19. GUARALDI G, et al. Aging with HIV vs. HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles. *PLoS ONE*, 2015; 10: e0118531.
20. HANSEN D, et al. Medicare Cost of Osteoporotic Fractures: 2021 Updated Report: The Clinical and Cost Burden of Fractures Associated with Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, 2021.
21. HASKELBERG H, et al. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. *PLoS ONE*, 2012; 7: e38377.
22. HOSKING D, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med.*, 1998; 338: 485-492.
23. HOWELLS P, et al. Experience of hormone replacement therapy in postmenopausal women living with HIV. *Post Reprod Health.*, 2019; 25(2): 80-85.
24. IN DANGER: UNAIDS Global AIDS Update 2022. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2022.
25. KANIS JA et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.*, 1994; 9(8): 1137–114.
26. LeBOFF M, et al. The clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 2022; 33: 2049–2102.
27. LEWDEN C e BOUTELOUP V. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: Evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol.*, 2012; 41: 433–445.
28. LOOKER AC, et al. Trends in osteoporosis and low bone mass in older US adults, 2005-2006 through 2013-2014. *Osteoporos Int.*, 2017; 28: 1979 -1988.
29. LORENTZON M e CUMMINGS SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med.*, 2015; 277: 650–61.
30. MAZZITELLI M, et al. FRAX assessment in people ageing with HIV. *HIV Med.*, 2022; 23(1): 103-108.
31. McCLUNG M, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.*, 2013; 126: 13-20.

32. McCOMSEY GA, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis.*, 2010; 51(8): 937-46.
33. McCOMSEY GA et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: aids clinical trials group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis.*, 2011; 203: 1791–801.
34. NAMS. Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: The 2021 Position Statement of The North American Menopause Society” Editorial Panel. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2021; 28(9): 973-997.
35. NEGREDO E, et al. Comparison of two different strategies of treatment with zoledronate in HIV-infected patients with low bone mineral density: single dose versus two doses in 2 years. *HIV Med.*, 2015; 16(7): 441–448.
36. NIH. Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 2001; 285(6): 785-95.
37. OFOTOKUN I, et al. Antiretroviral therapy induces a rapid increase in bone resorption that is positively associated with the magnitude of immune reconstitution in HIV infection. *AIDS*, 2016; 30: 405–14.
38. OVERTON ET, et al. Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation: a randomized trial. *Ann Intern Med.*, 2015; 162(12): 815–824.
39. PAPADAKIS G, et al. The benefit of menopausal hormone therapy on bone density and microarchitecture persists after its withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2016; 101: 5004- 5011.
40. PETERS BS, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab.*, 2009; 54: 15–21.
41. PRAMUKTI I, et al. Bone fracture among people living with HIV: a systematic review and meta-regression of prevalence, incidence, and risk factors. *PLoS ONE*, 2020; 15(6): e0233501
42. PRIOR J, et al. Fragility fractures and bone mineral density in HIV positive women: a case-control population-based study. *Osteoporos Int.*, 2007; 18(10): 1345-53.
43. SALARI N, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.*, 2021; 16(1): 609.
44. SALARI N, et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.*, 2021; 16(1): 669.
45. SCHUIT SC, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*, 2004; 34: 195–202.
46. SHIAU S, et al. Bone Update: Is It Still an Issue Without Tenofovir Disoproxil Fumarate? *Curr HIV/AIDS Rep.*, 2020; 17(1): 1-5.
47. STARUP-LINDE J, et al. Management of osteoporosis in patients living with HIV-A systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defc Syndr.*, 2020; 83(1): 1–8.
48. VANCE DE, et al. Successful aging and the epidemiology of HIV. *Clin Interv Aging*, 2011; 6: 181–192.
49. WANG H, et al. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: metaanalysis. *Medicine*, 2016; 95: e5146
50. YIN MT e FALUTZ J. How to predict the risk of fracture in HIV? *Curr Opin HIV AIDS*, 2016; 11(3): 261-7.
51. YIN MT, et al. Hormone therapy and fractures in postmenopausal women. *AIDS*, 2022; 36(12): 1683-1688.
52. YIN MT, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Low- Versus Moderate-Dose Vitamin D3 Supplementation on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 2019; 80(3): 342-349.