

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PROFISSIONAL EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Luciana Leiria de Almeida

**FREQUÊNCIA DE SARCOPENIA E SEUS FATORES ASSOCIADOS
EM PESSOAS VIVENDO COM HIV ASSISTIDAS POR UM SERVIÇO
PÚBLICO NO INTERIOR DO RIO GRANDE DO SUL**

Santa Maria, RS
2019

Luciana Leiria de Almeida

**FREQUÊNCIA DE SARCOPENIA E SEUS FATORES ASSOCIADOS EM
PESSOAS VIVENDO COM HIV ASSISTIDAS POR UM SERVIÇO PÚBLICO NO
INTERIOR DO RIO GRANDE DO SUL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação Profissional em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Melissa Orlandin Premaor

Santa Maria, RS

2019

Almeida, Luciana

Frequência de sarcopenia e seus fatores associados em pessoas vivendo com HIV assistidas por um serviço público no interior do Rio Grande do Sul / Luciana Almeida.- 2019.

78 p.; 30 cm

Orientador: Melissa Orlandin Premaor
Coorientador: José Antônio Mainardi de Carvalho
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2019

1. Sarcopenia 2. Vírus da Imunodeficiência Humana 3. Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida 4. Osteoporose I. Orlandin Premaor, Melissa II. Mainardi de Carvalho, José Antônio III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

© 2013

Todos os direitos autorais reservados a Lizandra Veleza Arabidian. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

Endereço: Rua Farroupilha, n. 151, Bairro Km3, Santa Maria, RS. CEP: 97095-170

Fone (0xx)55 3286 2306; E-mail: lize1092@gmail.com

Luciana Leiria de Almeida

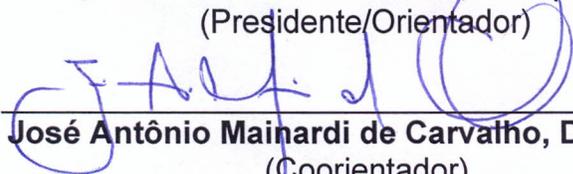
**FREQUÊNCIA DE SARCOPENIA E SEUS FATORES ASSOCIADOS EM
PESSOAS VIVENDO COM HIV ASSISTIDAS POR UM SERVIÇO PÚBLICO NO
INTERIOR DO RIO GRANDE DO SUL**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação Profissional em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

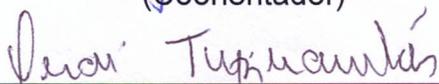
Aprovado em 29 de outubro de 2019:



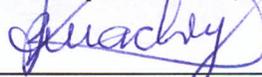
Melissa Orlandin Premaor, Dra. (UFMG)
(Presidente/Orientador)



José Antônio Mainardi de Carvalho, Dr. (UFSM)
(Coorientador)



Unai Tupinambás, Dr. (UFMG)



Rafael Machry, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS
2019

AGRADECIMENTOS

A concretização deste trabalho de mestrado ocorreu com o auxílio e esforço de algumas pessoas muito importantes para minha formação acadêmica e profissional. Agradeço a todos que, de alguma maneira, contribuíram para a conclusão deste estudo, em especial:

- à minha orientadora professora Dr^a. Melissa Orlandin Premaor pela oportunidade fornecida para a realização do estudo, toda a dedicação, paciência, ensinamentos e confiança;

- ao professor Dr. Carlos Jesus pela ajuda ao fornecer os exames de Densitometria Óssea no Instituto de Radiologia São Lucas e, assim, possibilitar a realização do estudo;

- ao professor Dr. Rafael Maresco por ter realizado as análises bioquímicas no seu laboratório LabiClin;

- ao meu coorientador Dr. José Mainardi pela ajuda na análise das amostras sanguíneas e orientações;

- aos meus preceptores da Infectologia que permitiram eu ter acesso aos seus pacientes e aos ensinamentos concedidos;

- aos acadêmicos do grupo de pesquisa e à minha colega de residência médica, Gabriela Caeren, que ajudaram no preenchimento dos questionários e coleta de dados;

Enfim, agradeço a todos que contribuíram para a realização e finalização deste estudo.

RESUMO

FREQUÊNCIA DE SARCOPENIA E SEUS FATORES ASSOCIADOS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV ASSISTIDAS POR UM SERVIÇO PÚBLICO NO INTERIOR DO RIO GRANDE DO SUL

AUTORA: Luciana Leiria de Almeida
ORIENTADORA: Melissa Orlandin Premaor

Com o aumento na expectativa de vida e a redução na mortalidade, observada em pessoas portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e/ou Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA), doenças crônicas estão sendo mais diagnosticadas e de maneira precoce. A sarcopenia é uma condição cada vez mais diagnosticada e está associada com risco de fraturas ósseas, diminuição da qualidade de vida e morte. Poucos estudos avaliam a presença de sarcopenia em pessoas vivendo com HIV (PVHIV). O objetivo do nosso estudo foi avaliar a frequência de sarcopenia e os possíveis fatores associados a ela, em PVHIV com mais de 50 anos. Para tanto, foi realizado um estudo transversal que incluiu PVHIV com idade maior ou igual a 50 anos que eram cadastrados na Farmácia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), RS, Brasil. Foi aplicado um questionário estruturado, coletada amostra de sangue, medida da força muscular, aferida a composição corporal e realizado raio X de coluna vertebral. Dentre os 101 pacientes recrutados para o estudo, 83 realizaram ambos exames de absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA) e medida da força muscular. As frequências de sarcopenia à pré-sarcopenia nos indivíduos estudados foram 12% e 16,9%, respectivamente. A baixa massa magra apendicular (ALMI) se associou a um menor T-escore em todos os sítios estudados (coluna vertebral, colo de fêmur e fêmur total). Houve uma tendência para os indivíduos com sarcopenia apresentarem frequentemente múltiplas fraturas vertebrais, quando comparados ao restante do grupo (44,4% vs. 16,2%, $p=0,066$). Na análise univariada, a baixa ALMI se associou ao óxido nítrico (NOx) ($p=0,011$) e alanina amino transferase (ALT) ($p=0,040$). Existiu uma tendência à proteína C reativa (PCR) mais elevada nos pacientes com baixa ALMI ($p=0,058$). Na análise de regressão linear múltipla, tanto a ALT ($p=0,047$), quanto a PCR ($p=0,009$), foram associadas a baixa ALMI. Em conclusão, assim como na população geral, a sarcopenia parece estar associada a uma menor densidade óssea e uma maior frequência de fraturas. A associação entre a baixa ALMI e a PCR sugere que possa existir algum componente de inflamação crônica associado a baixa massa muscular nesses indivíduos.

Palavras-chave: Vírus da Imunodeficiência Humana. Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida. Osteoporose. Sarcopenia.

ABSTRACT

FREQUENCY OF SARCOPENIA AND ITS ASSOCIATED FACTORS IN PEOPLE LIVING WITH HIV ASSISTED BY A PUBLIC SERVICE IN THE INTERIOR OF RIO GRANDE DO SUL

AUTHOR: Luciana Leiria de Almeida
ADVISOR: Melissa Orlandin Premaor

With the increase in life expectancy and the reduction in mortality observed in people with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and / or Acquired Human Immunodeficiency Syndrome (AIDS), chronic diseases are being diagnosed earlier and earlier. Sarcopenia is an increasingly diagnosed condition and is associated with risk of bone fractures, decreased quality of life and death. Few studies assess the presence of sarcopenia in people living with HIV (PLHIV). The aim of our study was to evaluate the frequency of sarcopenia and the possible factors associated with it in PLHV older than 50 years. For this purpose, a cross-sectional study was conducted that included PLHV aged 50 years or older and who were registered at the pharmacy of the University Hospital of Santa Maria (HUSM) / RS - Brazil. A structured questionnaire was applied, blood sample was collected, muscle strength was measured, body composition was measured and spine X-ray was performed. Of the 101 patients recruited for the study, 83 underwent both Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) and muscle strength measurements. The frequencies of sarcopenia and presarcopenia in the individuals studied were 12% and 16.9%, respectively. Low appendicular lean mass (ALMI) was associated with a lower T-score in all studied sites (spine, femoral neck and total femur). There was a tendency for individuals with sarcopenia to have multiple vertebral fractures more often compared to the rest of the group (44.4% vs. 16.2%, $p = 0.066$). In the univariate analysis, low ALMI was associated with nitric oxide (NOx) ($p = 0.011$) and alanine aminotransferase (ALT) ($p = 0.040$). There was a tendency for higher C-reactive protein (CRP) in patients with low ALMI ($p = 0.058$). In the multiple linear regression analysis, both ALT ($p = 0.047$) and CRP ($p = 0.009$) were associated with low ALMI. In conclusion, as in the general population, sarcopenia appears to be associated with lower bone density and a higher frequency of fractures. The association between low ALMI and CRP suggests that there may be some chronic inflammation component associated with low muscle mass in these individuals.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus. Acquired Human Immunodeficiency Syndrome. Osteoporosis. Sarcopenia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - História natural da infecção pelo HIV.....	14
Figura 2 - Fatores de riscos associados com a perda de massa muscular.	15
Figura 3 - Taxa de detecção de SIDA (/100 mil hab.) segundo região de residência por ano de diagnóstico. Brasil, 2006-2016.....	19
Figura 4 - Taxa de detecção de SIDA (/100 mil hab.) segundo faixa etária e sexo. Brasil, 2006 e 2016.	20
Figura 5 - Expectativa de vida aos 20 anos de idade em indivíduos HIV-positivos iniciando tratamento antirretroviral, pelo período de calendário anterior e posterior.	21
Figura 6 - Expectativa de vida aos 20 anos de idade em homens e mulheres HIV-positivos iniciando terapia antirretroviral.	22
Figura 7 - Coeficiente de mortalidade padronizado de SIDA (/100 mil hab.) segundo região de residência, por ano do óbito. Brasil, 2007 a 2016.	22
Figura 8 - Causas e consequências da ativação imunológica no HIV.	24
Figura 9 - Fatores de risco para o desenvolvimento de sarcopenia.	32
Figura 10 - Evolução da força muscular com o avanço da idade.	33
Figura 11 - Os “pilares do envelhecimento”.	38
Figure 1 - Frequency of subjects with presarcopenia and sarcopenia do artigo.....	65
Figure 2 - Frequency of subjects with morphometric vertebral fractures and osteoporosis in subjects with presarcopenia and sarcopenia do artigo	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Definição operacional de sarcopenia de 2018.....	28
Tabela 2 - Definições de sarcopenia e os cutt-offs de grandes grupos de consensos.	37
Table 1 - Characteristics of the studied subjects according to the presence or absence of low lean mass do artigo.....	62
Table 2 - Linear regression model for factors associated with low lean mass in the studied subjects do artigo.	64

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de casos totais de HIV notificados no Sinan, por sexo e faixa etária. Brasil, 2007-2017.....	17
Gráfico 2 - Casos de HIV notificados no Rio Grande do Sul por ano de diagnóstico. Brasil, 2007-2017	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTG	AIDS Clinical Trials Group
AIDS	Acquired Human Immunodeficiency Syndrome
ALMI	Massa apendicular magra / appendicular lean mass
ALT	Alanina amino transferase
AOPP	Advanced oxidative protein products
ART	Antiretroviral therapy
AST	Aspartato amino transferase
ATP	Trifosfato de adenosina
AWGS	Grupo de Trabalho Asiático para Sarcopenia
BIA	Bioimpedância elétrica
CAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CRP	C-reactive protein
DM	Diabetes mellitus
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	Absorciometria por dupla emissão de raios-X
EWGSOP2	European Working Group on Sarcopenia in Older People 2
FRAP	Ferric reducing oxidant power
GGT	Gama glutamiltransferase
GH	Hormônio do crescimento
HDL	Lipoproteína de alta densidade oxidada
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
IC	Intervalo de confiança
IGF-1	Fator de Crescimento Insulínico-1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo
LDH	Lactato desidrogenase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade / Low-density lipoprotein
LDL-ox	Lipoproteína oxidada de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeos
MACS	Multicenter AIDS Cohort Study
MDT	Manual de Dissertações e Teses
MS	Ministério da Saúde
mtDNA	Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
NOx	Óxido nítrico / Nitric oxide
ODMs	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
ONU	Organização das Nações Unidas
OPN	Proteína osteotrópica quimiotóxica de monócitos
OR	Odds ratio
oxHDL	Lipoproteína de alta densidade oxidada
PCR	Proteína C reativa
PLHV	People living with HIV
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
RNM	Ressonância magnética
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirid

Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TAC	Total antioxidant capacity
TARV	Terapia Antirretroviral
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFGe	Taxa de filtração glomerular
TNF	Fator de necrose tumoral
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
VCAM-1	Proteína de adesão celular vascular-1

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO.....	13
1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	13
1.1	HIV: VISÃO GERAL	13
1.2	HIV NO CONTEXTO ATUAL	16
1.3	HIV, INFLAMAÇÃO E SÍNDROMES GERIÁTRICAS	23
1.3.1	HIV e Inflamação Crônica	23
1.3.2	Sarcopenia	26
1.3.3	HIV e sarcopenia	36
2	JUSTIFICATIVA	41
3	OBJETIVOS	42
3.1	OBJETIVO GERAL	42
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
4	METODOLOGIA	43
4.1	POPULAÇÃO ESTUDADA	43
4.2	COLETA DE DADOS	43
4.3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	46
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
5	MANUSCRITO: SARCOPENIA, ASSOCIATED FACTORS, AND VERTEBRAL FRACTURES IN PEOPLE LIVING WITH HIV	47
	Introduction.....	48
	Methodology.....	50
	Discussion	55
	References.....	58
6	DISCUSSÃO	67
7	CONCLUSÃO	71
	REFERÊNCIAS	72
	ANEXO A – QUESTIONÁRIO	76

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação será apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), seguindo as normas do Manual de Dissertações e Teses (MDT) da UFSM. A dissertação será apresentada na forma de introdução, revisão da literatura, metodologia, artigo científico, discussão e conclusão. Conforme as orientações da MDT, os resultados serão apresentados no artigo científico, que está inserido nas instruções de formatação da revista *Osteoporosis International*¹.

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Nos últimos anos a epidemia do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresentou uma redução expressiva da morbimortalidade, associada ao uso intensivo da Terapia Antirretroviral (TARV) pelos pacientes. No entanto, doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes mellitus (DM), entre outras, se tornaram prevalentes entre as pessoas vivendo com o vírus. Contudo, esse novo cenário atribui à infecção pelo HIV um status de doença crônica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

1.1 HIV: VISÃO GERAL

A TARV utilizada no tratamento da infecção pelo HIV melhorou constantemente desde o advento da potente terapia combinada em 1996 (DHHS PANEL ON ANTIRETROVIRAL..., 2018). A partir do final da década de 1980, o uso de quimioprofilaxia, imunização e melhores estratégias para o manejo de infecções oportunistas melhoraram a qualidade de vida e prolongaram a sobrevivência de pessoas vivendo com HIV (PVHIV). As drogas antirretrovirais, iniciadas precocemente, e estratégias de tratamento acrescentaram mais benefícios. Entretanto, a introdução de combinações de TARV, em meados dos anos 90, teve a mais profunda influência

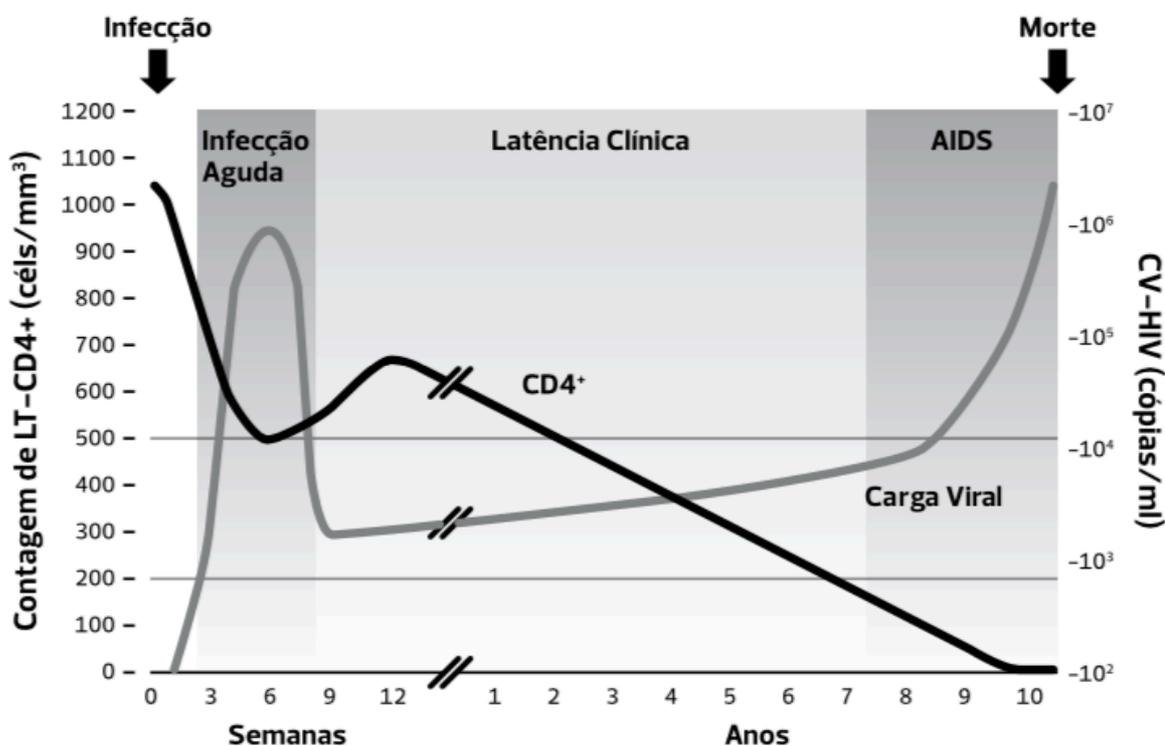
¹ *Osteoporosis International*. Available from: <<https://link.springer.com/journal/198>>. Accessed: 15 aug. 2019.

na redução da morbidade e mortalidade relacionadas a infecções oportunistas em pessoas com o vírus (CENTERS FOR DISEASE..., 2018).

O Brasil assumiu o compromisso dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODMs) proposto junto à Organização das Nações Unidas (ONU), sendo uma das metas combater e reverter a tendência atual de propagação do HIV / Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA). O país também busca atingir a meta 90-90-90, a qual estabelece que, até 2020, 90% das PVHIV sejam diagnosticadas, destas, que 90% estejam em uso de TARV e que, dentre estas, 90% tenham a carga viral indetectável (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018, p. 39).

A infecção pelo HIV cursa com um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até a fase avançada da doença. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018, p 53). A figura 1 mostra a evolução natural da doença nos casos em que TARV não é utilizada.

Figura 1 - História natural da infecção pelo HIV.



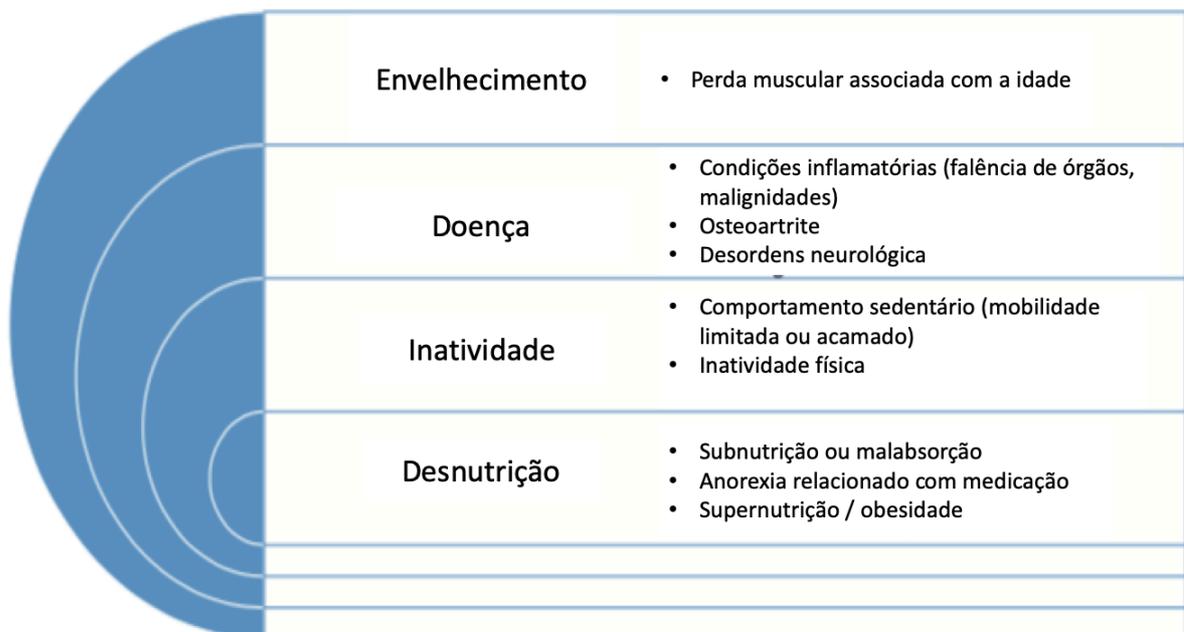
Fonte: SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, Ministério da Saúde, 2018, p. 54.

O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias é definidor da SIDA. Entre essas infecções, destacam-se a pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus.

Além das infecções e das manifestações não infecciosas, o HIV pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou por processos inflamatórios, tais como miocardiopatia, nefropatia, neuropatias, alterações ósseas e musculares que podem estar presentes durante toda a evolução da infecção pelo vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Dentre as alterações musculares provocadas pelo processo inflamatório causado pelo HIV, está a sarcopenia. Esta é uma desordem muscular progressiva e generalizada, associada com aumento nas chances de quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). A figura 2 apresenta alguns fatores de risco relacionados com o surgimento dessa doença, tanto na população geral, como nas PVHIV.

Figura 2 - Fatores de riscos associados com a perda de massa muscular.



Vários estudos apresentam o aparecimento de maneira prematura de doenças relacionadas com idade avançada nas PVHIV, incluindo a sarcopenia, tornando crucial a sua avaliação por aumentar riscos de imobilidade e mortalidade na população (NETO et al., 2016).

O aumento de marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e alterações hormonais são algumas das alterações presentes na população infectada pelo HIV, que estão relacionadas com o surgimento da sarcopenia precocemente.

Com o aumento do número de PVHIV apresentando mais de 50 anos de idade, visto nos últimos anos, a consequência do aumento na expectativa de vida dessa população, os serviços de HIV / SIDA precisam desenvolver uma atuação multidisciplinar e contínua, como forma de garantir um atendimento integral a estas pessoas vivendo com o vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

1.2 HIV NO CONTEXTO ATUAL

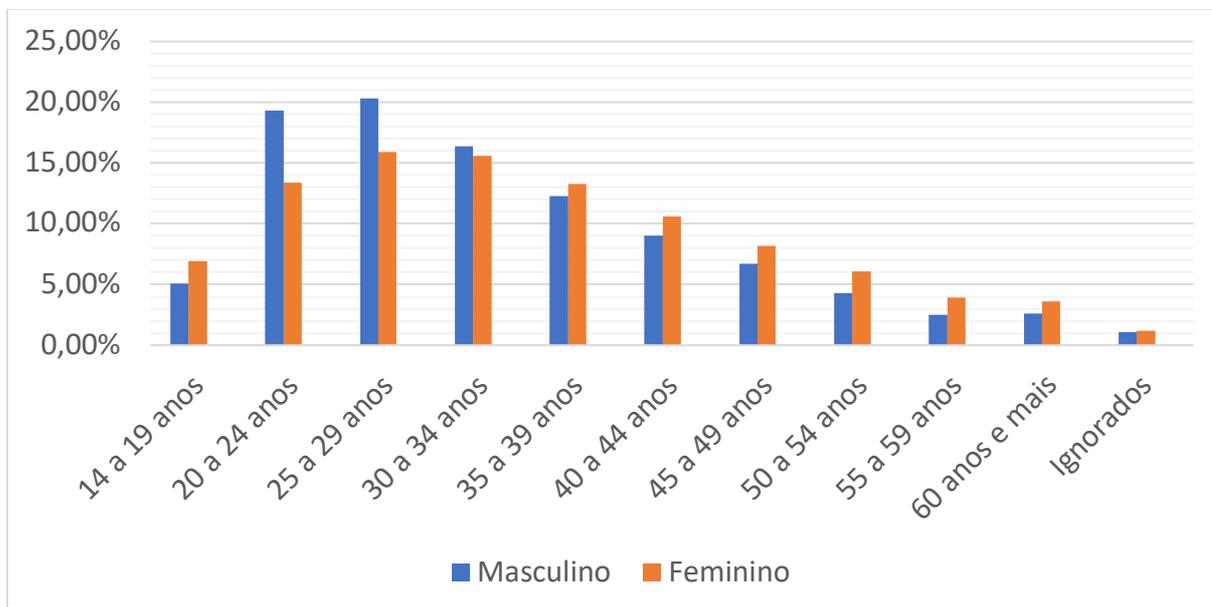
Atualmente, há uma estimativa de que existam 35 milhões de PVHIV tipo 1 e, aproximadamente, 2 milhões de novas infecções são reportadas por ano (HILEMAN & FUNDERBURG, 2017). De 2007 até junho de 2017, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 194.217 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 96.439 (49,7%) na região Sudeste, 40.275 (20,7%) na região Sul, 12.931 (6,7%) na região Nordeste, 14.275 (7,4%) na região Norte e 12.931 (6,7%) na região Centro-Oeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

No gráfico 1 são apresentados os valores totais de casos de HIV notificados no Sinan entre o período de 2007 a junho de 2017, segundo o sexo e faixa etária. Durante esse período, foi notificado um total de 131.969 (67,9%) casos em homens e 62.198 (32,1%) casos em mulheres no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Observou-se, também, que a maioria dos casos de infecção pelo vírus encontrou-se nas faixas de 20 a 34 anos, com percentual de 52,5% dos casos. Ao analisar os indivíduos, a partir dos 50 anos de idade, nota-se um percentual de 9,4% de todos os casos registrados de infecção pelo HIV pertencendo a esse grupo etário (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

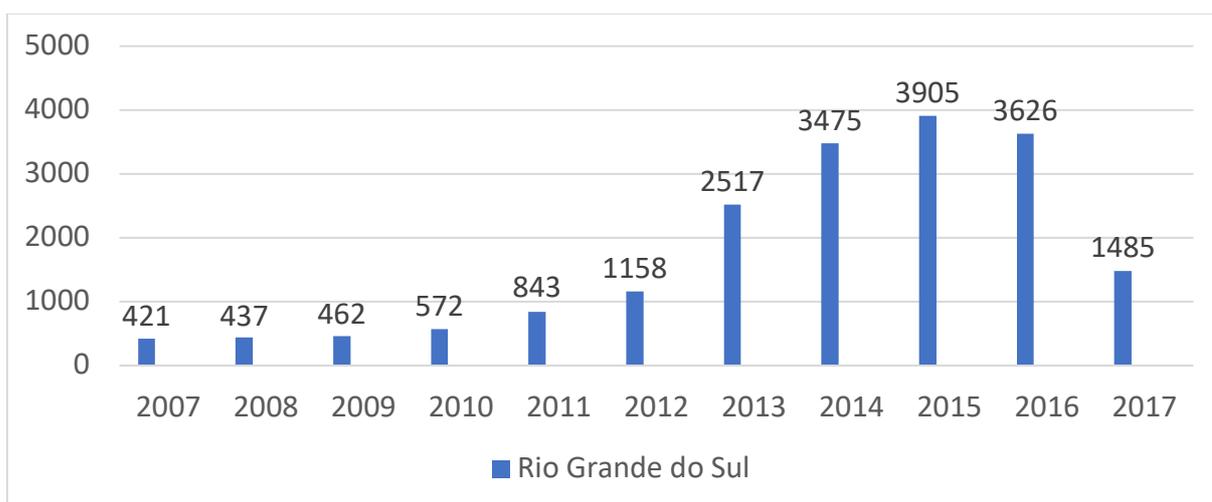
No gráfico 2 são expostos o total de casos de HIV segundo registros do Sinan, no período de 2007 a 2017, realizados no estado do Rio Grande do Sul.

Gráfico 1 - Número de casos totais de HIV notificados no Sinan, por sexo e faixa etária. Brasil, 2007-2017.



Fonte: Adaptado de Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico HIV / AIDS, 2017, p. 24.

Gráfico 2 - Casos de HIV notificados no Rio Grande do Sul por ano de diagnóstico. Brasil, 2007-2017



Fonte: Adaptado de Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico HIV / AIDS, 2017, p. 22.

De 1980 a junho de 2017, foram identificados no Brasil 882.810 casos de SIDA. Anualmente, o país tem registrado uma média de 40 mil novos casos de SIDA nos últimos cinco anos.

Atualmente, tem-se notado que a taxa de detecção de SIDA vem caindo gradativamente no Brasil nos últimos anos. De 2012 para 2013, a taxa caiu 1,4%; de 2013 para 2014, a redução foi de 3,6%; de 2014 para 2015, de 4,2%; e de 2015 para 2016, de 5,2%. Em um período de dez anos, o país apresentou uma queda de 5,1%. Em 2006 a taxa foi de 19,9 casos/100 mil habitantes e, em 2016, de 18,5/100 mil habitantes.

A figura 3 mostra o gráfico da taxa de detecção da infecção por região, e a figura 4 a taxa de infecção segundo faixa etária e sexo, durante um período de 10 anos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Por outro lado, o aumento no acesso à TARV tem elevado dramaticamente a expectativa de vida de PVHIV, reduzindo a replicação viral, casos de SIDA, infecções oportunistas e mortes (HILEMAN & FUNDERBURG, 2017). No Brasil, políticas públicas de combate ao HIV / SIDA garantem, desde 1996, o tratamento universal e gratuito no Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes com a infecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

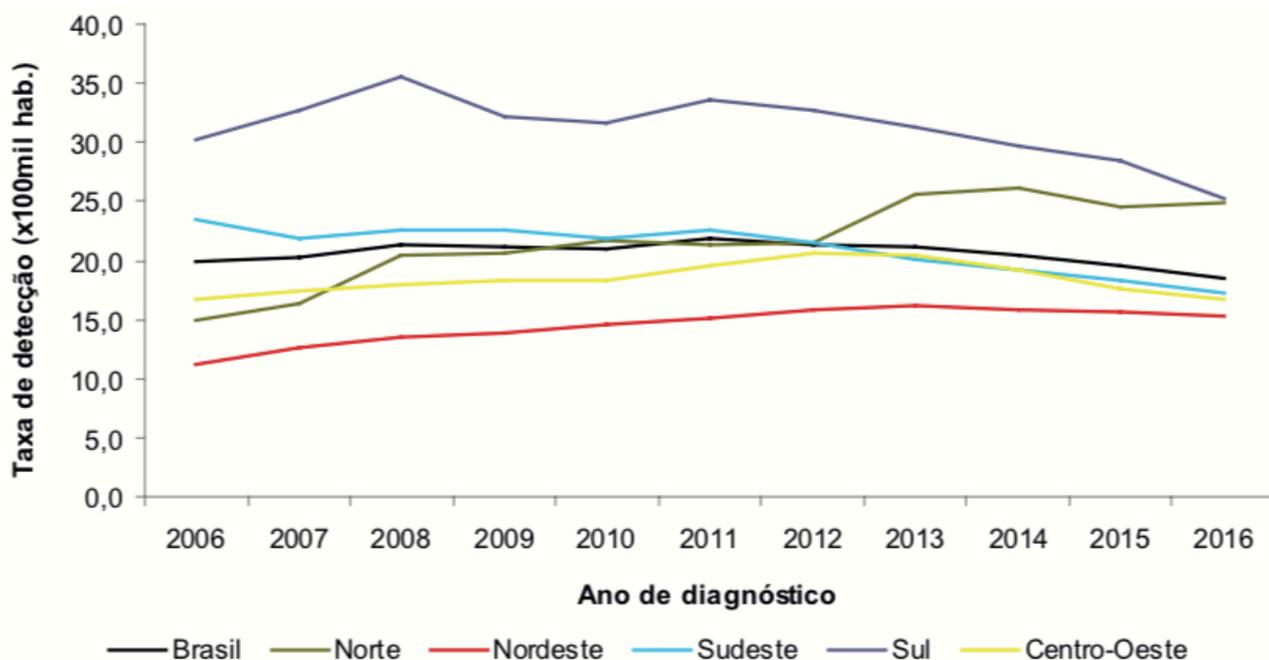
Avanços realizados na TARV nos últimos anos, e o aumento na sobrevida desses pacientes, fez com que doenças, que antes não eram preocupantes nessa população, estejam se tornando mais prevalentes (MATOVU et al., 2016). Melhores resultados virológicos e imunológicos, e a redução da toxicidade das novas combinações de TARV, levaram a esperança de que a expectativa de vida das pessoas infectadas pelo HIV, em uso do tratamento, logo se aproximará ao da população em geral (WANDELER et al., 2016).

O Estudo de Abrangência Nacional de Sobrevida e Mortalidade de Pacientes com SIDA no Brasil, divulgado em maio de 2019 pelo Ministério da Saúde (MS), aponta que 70% dos adultos e 87% das crianças diagnosticadas com o vírus no período de 2003 a 2007 tiveram uma sobrevida superior a 12 anos. O último trabalho que realizou esse estudo foi em 1999 e mostrava uma sobrevida de cerca de 9 anos (MELO et al. 2019).

A pesquisa possuiu uma amostra de 112.103 pacientes adultos e 2.616 crianças em todo o país. Desse total, 70% dos adultos (77.659) e 87% (2.289) das crianças permaneciam vivos, até o fechamento dos dados para o estudo, em 2014.

Dos pacientes adultos que foram à óbito, 27.147 morreram em decorrência da SIDA, e um total de 7.297 por outras causas, não relacionadas à doença. Durante o período do estudo, a taxa de mortalidade por SIDA em adultos mostrou uma queda de 89,1% e, em crianças, a redução foi de 88,8% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Figura 3 - Taxa de detecção de SIDA (/100 mil hab.) segundo região de residência por ano de diagnóstico. Brasil, 2006-2016.



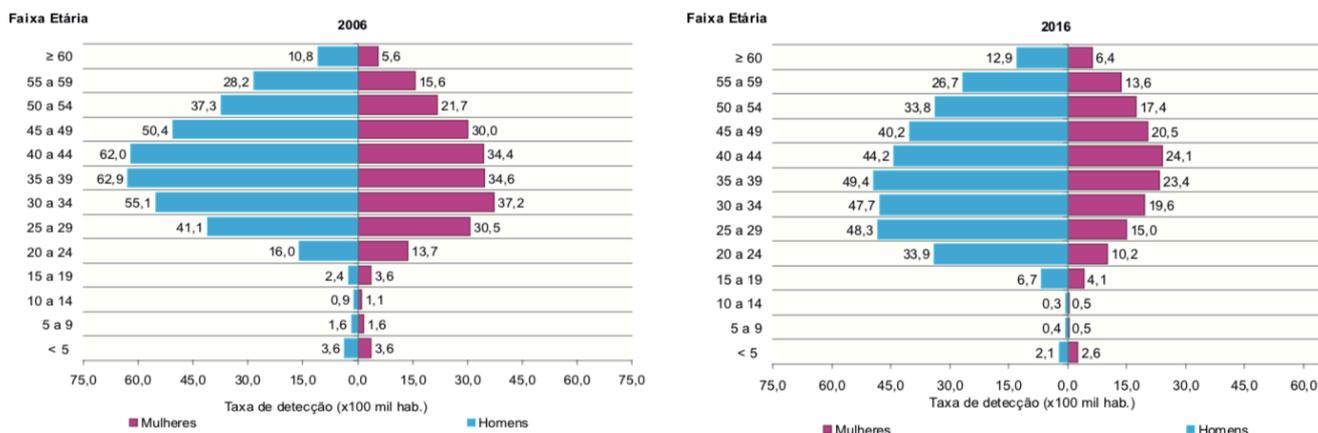
Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico HIV / SIDA, 2017, p. 8.

Uma revisão de 14 estudos de coorte, realizados na Europa e América do Norte, encontrou que a expectativa de vida aos 20 anos de idade era de 43.1 anos no período de 2003 – 2005, cerca de dois terços da expectativa de vida da população em geral (WANDELER et al., 2016). Em contrapartida, no ano de 2015, foi estimado que mais da metade dos indivíduos infectados pelo HIV possuíam mais de 50 anos de idade (WALLET et al., 2015). Ademais, em várias cidades dos Estados Unidos, nos últimos anos, foi registrado que a porcentagem de PVHIV, que possuíam 50 anos de idade ou mais, era em torno de 50% (HAWKINS et al., 2018, p S137).

As figuras abaixo (Figura 5, Figura 6) mostram a expectativa de vida aos 20 anos de idade de PVHIV iniciando o uso de TARV e da população em geral em

alguns países do mundo em dois períodos de tempo distintos e a expectativa de vida de acordo com o gênero (WANDELER et al., 2016).

Figura 4 - Taxa de detecção de SIDA (/100 mil hab.) segundo faixa etária e sexo. Brasil, 2006 e 2016.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico HIV / SIDA, 2017, p. 12.

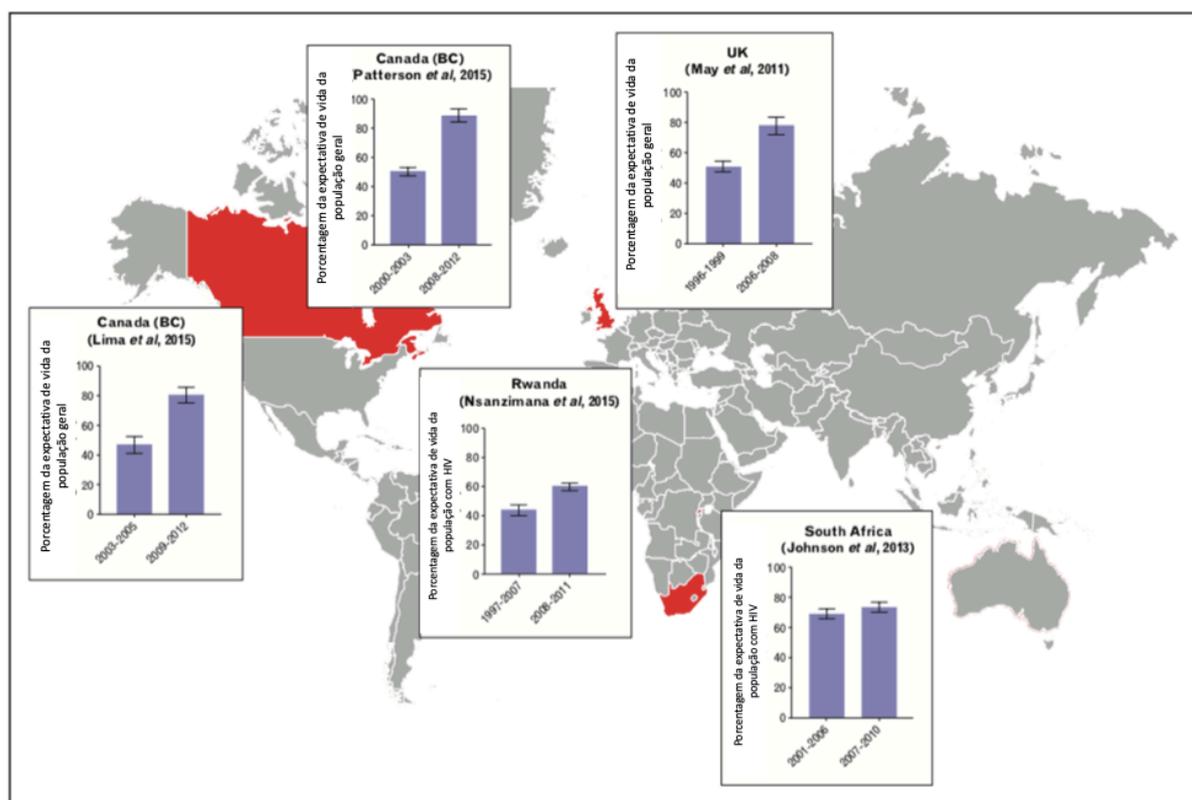
No Brasil, no período de 2014 a 2015, com o início da política de tratamento para todos, observou-se uma redução de 7,2% na taxa de mortalidade, que passou de 5,7 para 5,3/100.000 habitantes. Durante o período de 2006 a 2016, verificou-se uma queda no coeficiente de mortalidade para o Brasil, que passou de 5,9 para 5,2 óbitos por 100 mil habitantes, o que corresponde a uma queda de 11,9%. O mesmo comportamento foi observado no período de 2015 a 2016 nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, que apresentaram 3,8%, 5,6% e 4,3% de queda, respectivamente. A Figura 7 mostra o gráfico com o coeficiente de mortalidade segundo a região do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017, p 16).

Devido ao aumento na expectativa de vida e a redução no número de casos de infecções por doenças oportunistas, a infecção pelo HIV e a SIDA são, atualmente, consideradas doenças crônicas. Conseqüentemente a essa redução na mortalidade, um aumento na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, hepáticas, doenças renais, desordens cognitivas, neoplasias, sarcopenia e osteoporose está sendo observado (NETO, 2016, p 99).

Além dessas patologias crônicas estarem sendo mais diagnosticadas nessa população, elas têm sido descritas mais precocemente nas PVHIV (HAWKINS et al.,

2017). Este fato tem gerado especulações em relação a uma provável “síndrome de envelhecimento acelerada” nestes pacientes (DEEKS, 2011, p 142).

Figura 5 - Expectativa de vida aos 20 anos de idade em indivíduos HIV-positivos iniciando tratamento antirretroviral, pelo período de calendário anterior e posterior.

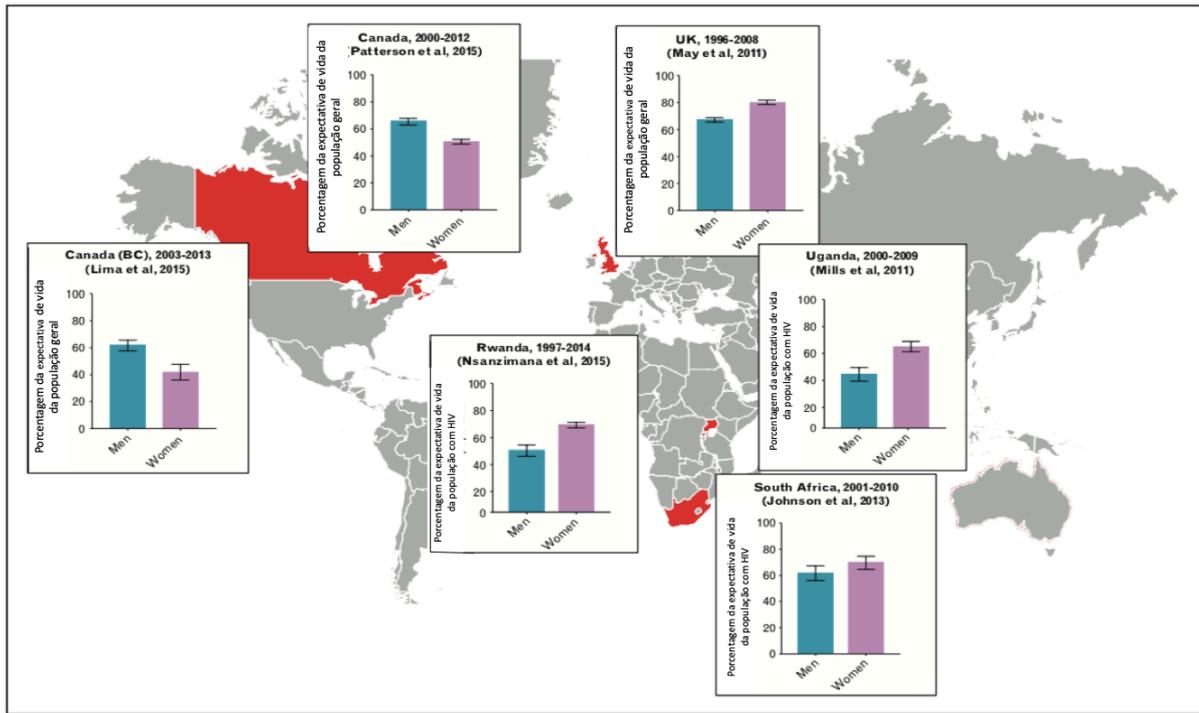


Fonte: WANDELER G. et al. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Current Opinion*, 2016, p. 497.

Síndromes geriátricas, incluindo sarcopenia, fragilidade e quedas, são comuns, e estão relacionadas com condições médicas que geralmente ocorrem em idosos, não se encaixando em nenhuma categoria de doenças e, devido a isso, pode ser desafiadora para os profissionais de saúde (HAWKINS et al., 2018).

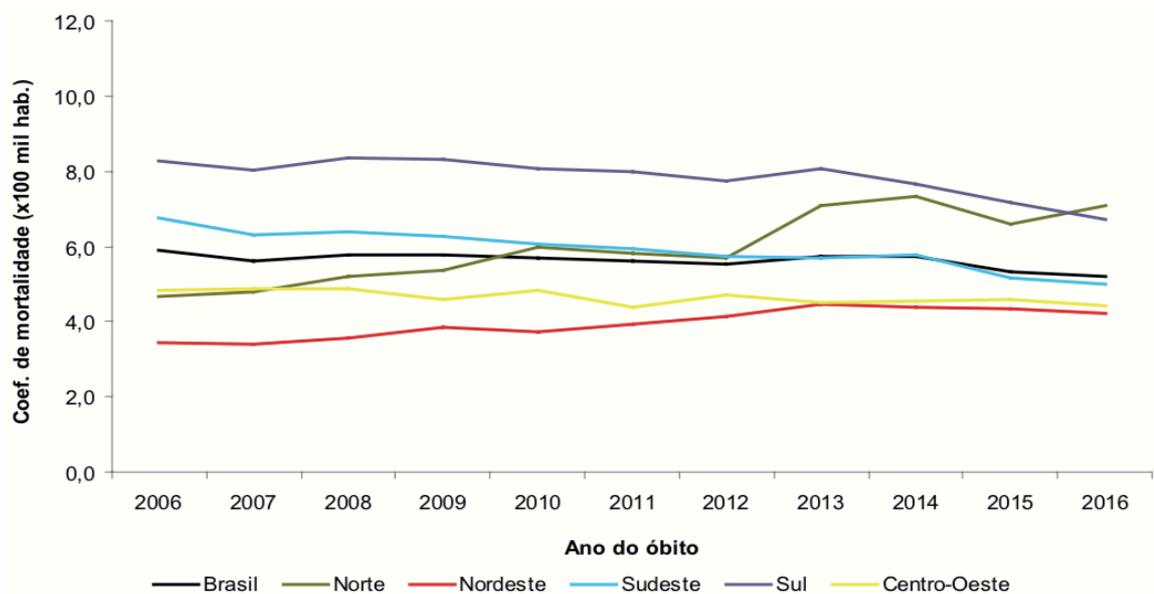
Devido a essa nova realidade, o enfoque passou a ser o manejo das complicações de longo prazo da infecção pelo HIV e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes portadores do vírus, especialmente nos países desenvolvidos (VISHWANATH et al., 2016).

Figura 6 - Expectativa de vida aos 20 anos de idade em homens e mulheres HIV-positivos iniciando terapia antirretroviral.



Fonte: WANDELER G. et al. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. Current Opinion, 2016, p. 499.

Figura 7 - Coeficiente de mortalidade padronizado de SIDA (/100 mil hab.) segundo região de residência, por ano do óbito. Brasil, 2007 a 2016.



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico HIV / SIDA, 2017, p. 16

1.3 HIV, INFLAMAÇÃO E SÍNDROMES GERIÁTRICAS

1.3.1 HIV e Inflamação Crônica

Os mecanismos por trás do desenvolvimento de síndromes geriátricas entre os pacientes adultos infectados com HIV recebendo TARV é multifatorial, porém, parece ser fortemente associado com a ativação imune crônica e inflamação persistente apesar da supressão viral, como mostrado na figura 8 (HAWKINS et al., 2018). Mesmo com a redução dos riscos de morte com a TARV, as PVHIV continuam possuindo um aumento na morbidade e mortalidade, comparando com a população em geral, devido a eventos não relacionados com a SIDA (HILEMAN & FUNDERBURG, 2017).

A supressão virológica obtida com o uso da TARV frequentemente não é suficiente para melhorar o aumento que ocorre na ativação imune presente com o HIV, especialmente naqueles com falha na recuperação na contagem das células T CD4+ (HILEMAN & FUNDERBURG, 2017).

Além da infecção pelo HIV, a inversão da relação CD4:CD8 (< 1) que ocorre, também chamada de perfil de risco imunológico, é considerada um marcador substituto da imunosenescência e prediz independentemente a mortalidade por todas as causas (SERRANO-VILLAR et al., 2014).

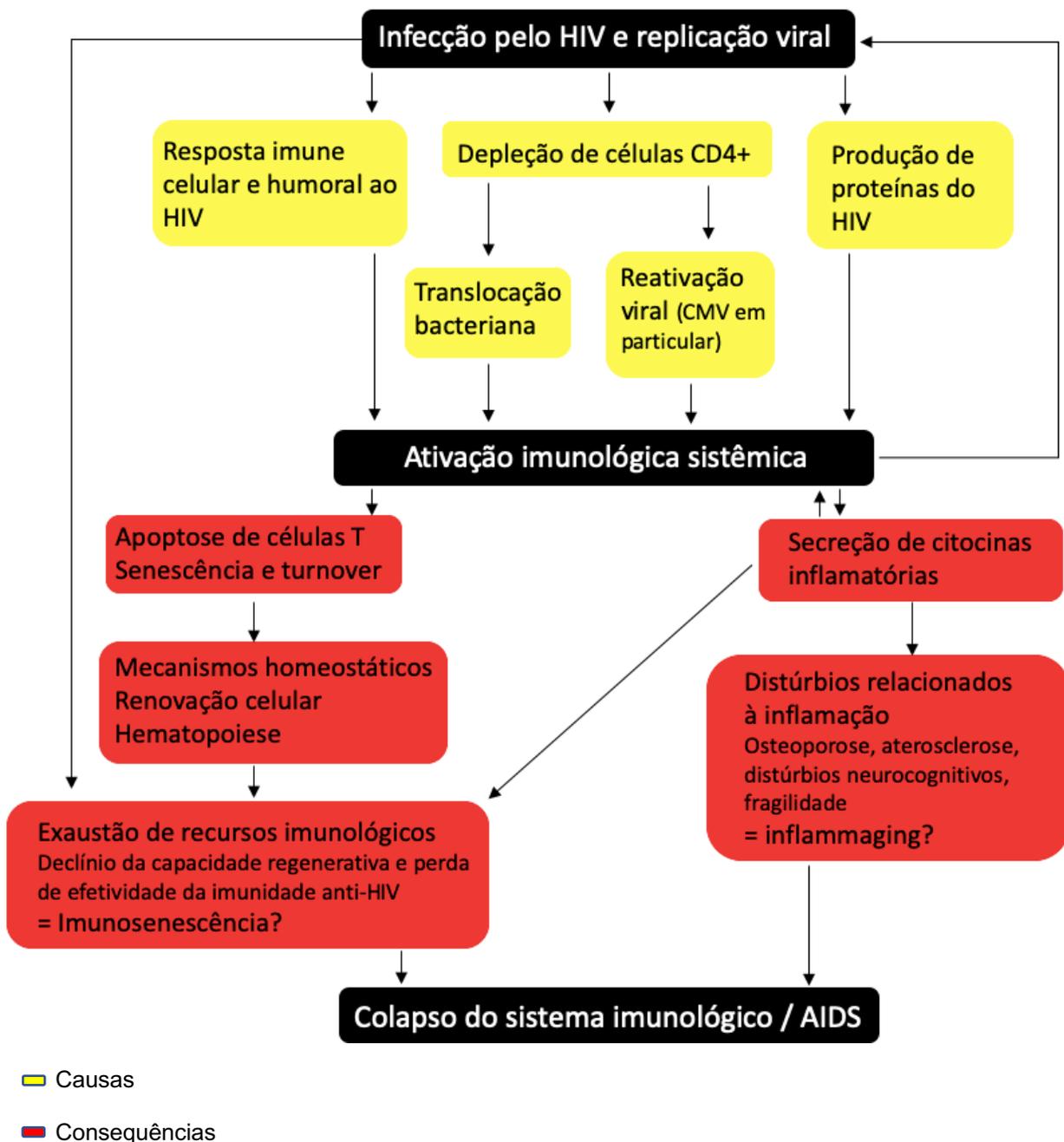
No estudo de Serrano-Villar et al. (2014), foi relatado que a relação CD4:CD8 é um preditor independente de ativação imune em indivíduos infectados pelo HIV com supressão viral, correlacionando-se também com a imunossensibilidade. Além disso, foi visto que os indivíduos com inversão da relação CD4:CD8 mais frequentemente apresentaram aterosclerose nas carótidas, menor taxa de filtração glomerular (TFGe) e menor massa muscular (todos os valores, $p < 0,05$) (SERRANO-VILLAR et al., 2014).

A maioria dos indivíduos (74%) neste estudo exibiu uma relação CD4:CD8 invertida, apesar de pelo menos possuírem 1 ano de supressão viral plasmática, mediada por TARV, e recuperação da contagem de células T CD4+ (SERRANO-VILLAR, 2014).

Há danos significativos ao trato gastrointestinal como resultado da infecção pelo HIV, especificamente à barreira epitelial, que acaba permitindo que produtos microbianos, incluindo lipopolissacarídeos (LPS) da parede celular bacteriana,

entrem na lâmina própria e na circulação sistêmica. A translocação microbiana na parede intestinal está associada à disfunção imune contínua no trato gastrointestinal. Enquanto os níveis de LPS na circulação sistêmica tendem a diminuir com a TARV, eles frequentemente permanecem mais altos do que os níveis em indivíduos não infectados (HILEMAN & FUNDERBURG, 2017).

Figura 8 - Causas e consequências da ativação imunológica no HIV.



Fonte: Adaptado de APPAY V., SAUCE D. Immune activation and Inflammation in HIV-infection: causes and consequences. Journal of Pathology, 2008, p. 236.

Na infecção pelo HIV, a estimulação crônica pelos LPS e outras substâncias provenientes da passagem de produtos microbianos pela barreira intestinal leva à ativação de células imunes inatas, incluindo monócitos e macrófagos, que podem ser medidas em soro com base nos níveis da proteína de ligação LPS solúvel CD14 (sCD14), permanecendo níveis de sCD14 elevados, mesmo com a terapia prolongada (WALLET et al., 2015).

sCD14 foi implicada como um biomarcador para o risco de mortalidade não relacionada à SIDA entre PVHIV. Marcadores adicionais de ativação imune inata, incluindo IL-6 e a molécula de proteína C reativa (PCR), também são preditivos de mortalidade não relacionada à SIDA (WALLET et al., 2015). A elevação do fator D de coagulação é independentemente associada à doença cardiovascular e à mortalidade na infecção pelo HIV. A proteína osteotrópica quimiotáxica de monócitos (OPN) é persistentemente elevada na infecção pelo HIV-1, e aumenta ainda mais na demência associada ao vírus (WALLET et al., 2015). A molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a proteína de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) são clivadas em suas formas solúveis após a ativação de leucócitos ou do endotélio vascular. Tanto o sICAM-1 como o sVCAM-1 estão elevados na infecção pelo HIV e são associados à ativação endotelial e/ou ao aumento do risco de doença cardiovascular (WALLET et al., 2015).

Além da ativação imunológica inata, a ativação imune adaptativa é uma característica marcante do envelhecimento e da infecção pelo HIV. Mais notavelmente, tanto a idade avançada quanto a infecção pelo HIV estão associadas a um aumento no número de células T CD4⁺ CD45RA-CD45RO⁺ e de memória, bem como nas populações de células T CD4⁺ CD57⁺ e CD8⁺ CD57⁺ expandidas. As células T portadoras de CD57 possuem um fenótipo inflamatório senescente único, pelo qual as células são capazes de produzir grandes quantidades de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF), mas demonstram uma proliferação deficiente (WALLET et al., 2015).

Tanto a infecção crônica pelo HIV, tratada e não tratada, quanto a fragilidade associada ao envelhecimento são caracterizadas por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como TNF e interleucina-6 (IL-6). Especula-se que uma causa comum entre a fragilidade associada à idade e ao HIV é a inflamação excessiva (WALLET et al., 2015).

Independentemente da classe, o início da TARV leva a diminuições na maioria dos marcadores inflamatórios sistêmicos, índices de células T e ativação de monócitos, embora, raramente reduza a níveis comparáveis aos dos indivíduos não infectados pelo HIV (HILEMAN & FUNDERBURG, 2017).

Este estado de inflamação crônica, encontrada nestes pacientes, possui uma forte associação com o desenvolvimento de morbidade e mortalidade em idosos e nas PVHIV (DEEKS, 2011). Isso acaba contribuindo para perda óssea, por alterações no metabolismo (MATOVU et al., 2016), e consequências, como as fraturas (GEDMINTAS et al., 2016).

Resultados de estudos *in vitro*, com animais e em humanos, mostram que o estresse oxidativo está relacionado com um prejuízo no funcionamento do sistema imune (SINGH & PAI, 2014). Indivíduos infectados pelo vírus parecem ter uma redução na capacidade antioxidante total e uma elevação nos níveis de radicais livres em culturas de células. A TARV restabelece a contagem de células T CD4+, mas ao mesmo tempo aumenta o desequilíbrio do status redox (IVANOV et al., 2016).

Estudos mostram que os níveis de lipoproteína oxidada de baixa densidade (LDL-ox) são maiores em PVHIV, em comparação com indivíduos não infectados, e os níveis de LDL-ox correlacionam-se com marcadores de ativação de monócitos. Níveis de lipoproteína de alta densidade oxidada (oxHDL) e os níveis de LDL-ox aumentam ao longo de 96 semanas de TARV e há algumas associações positivas entre oxHDL e vários marcadores de inflamação e de ativação do sistema imune ao longo do tempo, incluindo IL-6 e sCD163 (HILEMAN & FUNDERBURG, 2017).

1.3.2 Sarcopenia

Poucos investigadores demonstraram perda de massa óssea e maior risco de fratura em PVHIV, ao comparar com a população geral. Sempre que comorbidades relacionadas à idade avançada são detectadas em pacientes infectados pelo vírus é importante avaliar a presença de sarcopenia, uma condição importante, responsável pelo aumento do risco de quedas e fraturas que podem levar à imobilidade e dependência, aumentando a morbidade e a mortalidade (NETO et al., 2016).

De uma perspectiva fisiopatológica, a sarcopenia pode ser considerada uma falência de órgãos (“insuficiência muscular”), que pode desenvolver-se cronicamente ou agudamente, dependendo das condições do paciente (MARZETTI et al., 2017).

O nome sarcopenia é derivado do grego sarx (carne) e penia (perda), significando literalmente “perda de carne”. O termo foi introduzido pela primeira vez em 1989, por Irwin Rosenberg, para definir a perda de massa muscular que ocorre com o avançar da idade, e desde então a sua definição tem visto uma série de modificações (TSEKOURA et al., 2017). A sarcopenia agora é formalmente reconhecida como uma doença muscular com um código de diagnóstico na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

O cuidado ideal para pessoas com sarcopenia é essencial porque a condição tem altos encargos pessoais, sociais e econômicos, quando não tratada. Em termos de saúde humana, a sarcopenia aumenta o risco de quedas e fraturas, prejudica a capacidade de realizar atividades da vida diária, está associada a doença cardíaca, respiratória e comprometimento cognitivo que levam a distúrbios de mobilidade e contribui para a diminuição da qualidade de vida, perda de independência ou necessidade de cuidados de longa duração e morte (CRUZ-JENTOFT et al., 2019). Também, estudos mostram associação de sarcopenia com comprometimento cognitivo e sintomas depressivos entre homens mais velhos (CAN et al., 2016).

Em termos financeiros, a sarcopenia é cara para os sistemas de saúde. A presença da doença aumenta o risco de hospitalização e o custo dos cuidados durante a internação. Em um estudo realizado, pacientes com sarcopenia tiveram custos significativamente elevados em relação a cuidados durante a hospitalização, independentemente de serem mais jovens ou possuírem idade maior de 65 anos (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Na definição de sarcopenia, publicada na revisão da diretriz Europeia de Definição e Diagnóstico de Sarcopenia de 2018, o European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) utiliza baixa força muscular como parâmetro primário da sarcopenia, sendo a força muscular, atualmente, a medida mais confiável da função muscular (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

O diagnóstico de sarcopenia é confirmado pela presença de baixa quantidade ou qualidade muscular. A sarcopenia é provável quando uma baixa força muscular é detectada. Quando baixa força muscular, baixa quantidade/qualidade muscular e

baixo desempenho físico são todos detectados, a sarcopenia é classificada como sendo grave (Tabela 1) (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Segundo o EWGSOP, o diagnóstico de sarcopenia, usando os critérios de baixa massa muscular, seria estimada pela razão da massa magra apendicular sobre a altura ao quadrado (7,23 kg / ht² para homens e 5,67 kg / ht² para mulheres) e baixa função muscular (baixa força muscular e/ou baixo desempenho físico). Baixa força muscular seria medida pela força de preensão, considerada <30 kg para homens e <20 kg para mulheres, ou baixo desempenho físico, sendo medido pela velocidade da marcha <0,8 m/s (TSEKOURA et al., 2017).

Uma recente revisão sistemática mostrou que a prevalência de sarcopenia, identificada de acordo com os critérios do EWGSOP, era de 1 – 29% na comunidade, 14 – 33% na população recebendo cuidados de longo prazo e 10% em pessoas recebendo cuidados hospitalares agudos com variações substanciais, dependendo da idade e da área geográfica. Sabe-se que após os 40 anos de idade, adultos saudáveis perdem aproximadamente 8% de sua massa muscular a cada 10 anos. Assim, entre 40 e 70 anos de idade, os adultos saudáveis perdem em média 24% da quantidade de músculo, o que acelera para 15% por década após os 70 anos de idade (MARZETTI et al., 2017).

Tabela 1 - Definição operacional de sarcopenia de 2018.

O diagnóstico provável de sarcopenia é identificado através do Critério 1.

O diagnóstico é confirmado pela documentação do Critério 2.

Na presença dos Critérios 1, 2 e 3 a sarcopenia é considerada grave.

- | | |
|-----|--|
| (1) | Baixa força muscular |
| (2) | Pouca quantidade ou qualidade muscular |
| (3) | Baixo desempenho físico |
-

Fonte: CRUZ-JENTOFT et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing, 2018, p. 4.

Em um estudo asiático publicado em 2019, seguindo os critérios do EWGSOP2, foi visto que as taxas de prevalência de sarcopenia em idosos residentes na comunidade japonesa, com idade média de 76,0 ± 5,8 anos, entre homens e mulheres foram de 10,1% e 7,2%, respectivamente. Há dois estudos

realizados previamente ao estudo publicado em 2019 que também descreveram a prevalência de sarcopenia em idosos residentes na comunidade japonesa. Um desses estudos, envolvendo 1.882 idosos, com idade média de $74,9 \pm 5,5$ anos, foi realizado em Kyoto, e o outro, envolvendo 1.158, com idade média de $74,4 \pm 6,4$ anos, foi realizado em Osaka, Japão. A sarcopenia, tal como definida pelos critérios do EWGSOP em ambos os trabalhos, apresentou prevalências entre os adultos mais velhos de 21,8% e 22,1% em homens e mulheres e 11,3% e 10,7% em homens e mulheres, respectivamente (SU et al., 2019).

Em outros estudos realizados na Ásia, a prevalência de sarcopenia entre os idosos da comunidade tailandesa foi de 30,5%. As taxas de prevalência nos chineses, de acordo com a definição do Grupo de Trabalho Asiático para Sarcopenia (AWGS), entre homens e mulheres, foram de 11,3% e 9,8%, respectivamente, e suas taxas de prevalência na população coreana entre homens e mulheres foram de 12,1% e 11,9%, respectivamente, de acordo com o índice do músculo esquelético apendicular sobre o peso (SU et al., 2019).

Está bem estabelecido que a idade e o gênero influenciam na prevalência da sarcopenia. Além disso, eventos que ocorrem precocemente, incluindo baixo peso ao nascer, aumentam o risco da doença com o avançar da idade, ainda muitas características genéticas influenciam o metabolismo muscular e a rotatividade ao longo da vida. Distúrbios de várias vias hormonais (por exemplo, testosterona, estrogênio, hormônio do crescimento, fator de crescimento insulínico-1) foram descritos com o envelhecimento e estão associados ao declínio da massa muscular (MARZETTI et al., 2017).

A perda muscular relacionada à idade coincide com uma desorganização micro e macro da arquitetura de toda a massa muscular. Um substancial grupo de literatura tem demonstrado que citocinas inflamatórias ativam muitas das vias moleculares envolvidas na perda de massa muscular esquelética, levando a um desequilíbrio entre a síntese proteica e o catabolismo. Níveis elevados de citocinas inflamatórias têm demonstrado relação negativa com a força e a massa muscular. Estudos mostraram que a sarcopenia foi associada a níveis séricos de PCR mais altos, mas não com maiores níveis de IL-6 ou TNF em comparação com os controles (BANO et al., 2017, p. 11).

Em outro estudo, foi concluído que os marcadores inflamatórios IL-6, PCR e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) mostraram-se correlacionados positivamente com a sarcopenia (CAN, 2016, p. 2).

No envelhecimento muscular, há perda de unidades motoras via desnervação. Essas unidades motoras desnervadas são recrutadas por unidades motoras sobreviventes, o que aumenta a quantidade de trabalho sobre elas. Em conjunto, há uma conversão líquida de fibras musculares rápidas do tipo II em fibras lentas do tipo I, resultando em perda de força muscular que é necessária para atividades da vida diária, como levantar-se de uma cadeira ou escalar degraus. Outros aspectos incluem a deposição de lipídios nas fibras musculares. Esses efeitos não levam a uma perda líquida no peso corporal, mas a uma redução significativa na força muscular. A perda do consumo máximo de oxigênio com o aumento da idade também tem sido atribuída à redução da massa muscular e do débito cardíaco (VON HAEHLINGS, 2010, p. 131).

Vários fatores de risco podem contribuir para o desenvolvimento da sarcopenia (Figura 8). Todas as condições relacionadas com a redução da atividade muscular predispõem à sarcopenia, como um estilo de vida sedentário, hospitalização, imobilização, repouso prolongado no leito. Certas doenças também podem promover o desenvolvimento de sarcopenia por meio de inflamação crônica e desequilíbrios metabólicos, tais como distúrbios endócrinos, malignidades, doenças inflamatórias crônicas, insuficiência avançada de órgãos, HIV / SIDA (MARZETTI et al., 2017, p 12, 13).

Em um estudo asiático, DM foi significativamente associado a um risco aumentado de sarcopenia, com uma Odds Ratio (OR) ajustada de 3,76 e um Intervalo de Confiança (IC) de 95% entre 1,12 - 12,65. DM é uma doença crônica caracterizada por distúrbios na secreção de insulina. Dado que o músculo é o tecido primário envolvido na eliminação de glicose, os receptores de insulina no músculo são um fator importante na regulação da glicose. A insulina estimula a síntese proteica e muscular, assim, as deficiências na sinalização da insulina podem levar à resistência à insulina, afetando a síntese muscular. A resistência à insulina é comum na obesidade, DM tipo 2 e outras doenças, e pode ser um dos mecanismos envolvidos na indução da sarcopenia (SU et al., 2019, p. 9).

Estudos anteriores mostraram que a prevalência de sarcopenia foi maior em pacientes com DM tipo 2 do que nos controles. Além disso, a sarcopenia com DM foi

associada a alta mortalidade em homens e hospitalização em homens e mulheres (SU et al., 2019, p. 9).

Inflamação é uma resposta adaptativa do sistema imunológico desencadeada por um desequilíbrio homeostático, para restaurar a funcionalidade. Enquanto o processo inflamatório agudo induzido por infecção ou lesão tecidual é evidente, sabe-se consideravelmente menos sobre os efeitos deletérios da inflamação crônica de baixo grau. Acredita-se que o desequilíbrio redox induzido pelo estresse oxidativo e a regulação positiva sustentada de mediadores pró-inflamatórios atuem como a base patofisiológica que sustenta doenças inflamatórias, incluindo doenças cardiovasculares, câncer, DM, demência e também sarcopenia (BANO et al., 2017).

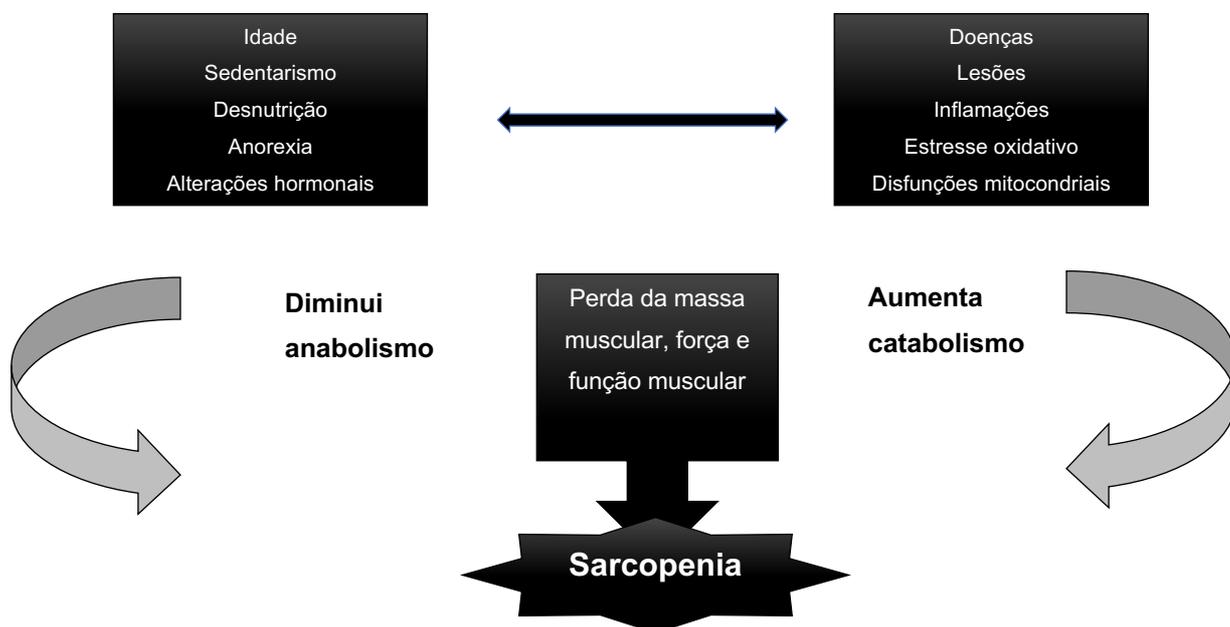
A nutrição possui um grande impacto na saúde muscular, influenciando a homeostase da célula muscular, o miócito e o metabolismo energético. Em particular, a ingestão inadequada de energia e/ou proteínas devido à má absorção, distúrbios gastrointestinais ou o uso de drogas anorexígenas tem sido associada à sarcopenia (MARZETTI et al., 2017).

Quedas hormonais associadas à idade provavelmente contribuem para a perda de massa muscular. A concentração de testosterona nos homens está significativamente associada à massa muscular e diminui 1% ao ano após os 30 anos de idade. As mulheres observam um declínio acentuado na força muscular após os 55 anos, sugerindo que a perda de estrogênio seja um contribuinte para a diminuição da força muscular. O hormônio do crescimento (GH) promove a fusão de células precursoras musculares em miotubos, e a secreção de GH diminui de cinco a vinte vezes em homens mais velhos, ao comparar com homens mais jovens (MARTY et al., 2017).

Sintetizado principalmente no fígado de maneira dependente do GH, o Fator de Crescimento Insulínico-1 (IGF-1) é o principal regulador do crescimento ósseo e muscular. A redução da eficiência da sinalização do IGF-1 e a diminuição da expressão específica do fator no músculo provavelmente contribuem para a perda de massa muscular (MARTY et al., 2017).

As citocinas inflamatórias também influenciam o metabolismo muscular ao alterar a ativação da proteína quinase B (um estimulador da geração muscular) e antagonizar o efeito anabólico do IGF-1 (CAN, 2016).

Figura 9 - Fatores de risco para o desenvolvimento de sarcopenia.



Fonte: Adaptado de: MARZETTI E., et al. Sarcopenia: an overview. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2017, p. 12.

O estresse oxidativo intracelular criado pelo envelhecimento leva à inflamação crônica de baixo grau em pacientes sarcopênicos, apresentando concentrações aumentadas das citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α (MARTY et al., 2017).

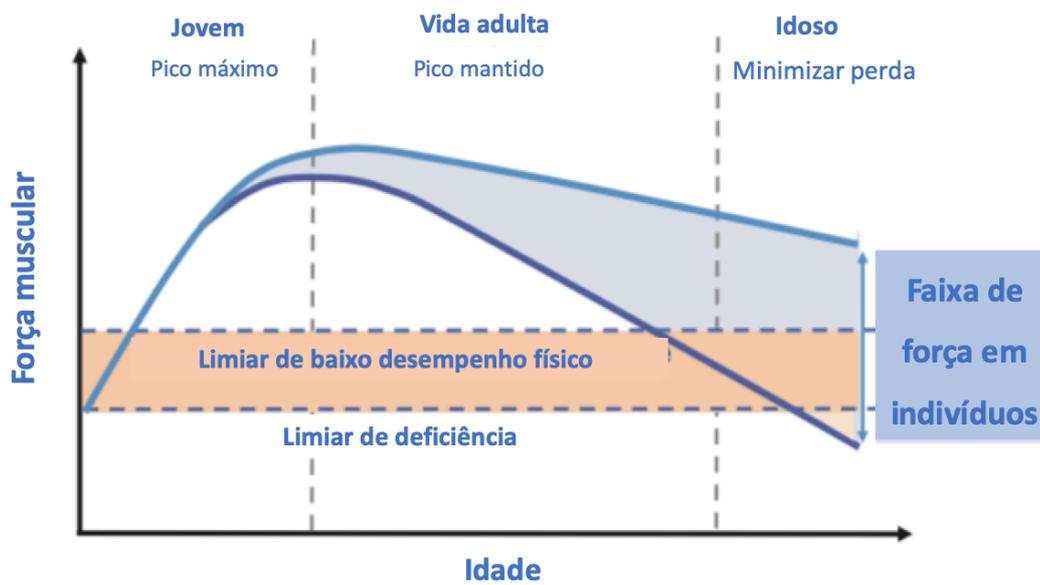
Dos 40 aos 80 anos, a massa muscular esquelética total declina de 30 a 50%, e até 3% de declínio anual na capacidade funcional muscular é vista após os 60 anos de idade (MARTY et al., 2017). A figura 9 apresenta um gráfico que expõe o declínio da força muscular com o avanço da idade.

A inflamação crônica de baixo grau (subclínica), característica do processo de envelhecimento, também está envolvida na patogênese da sarcopenia. Escolhas de estilo de vida, incluindo diminuição na ingestão de alimentos e, particularmente, ingestão de proteína, comportamento sedentário ou atividade física reduzida ao longo da vida, abuso de álcool e uso de tabaco têm sido associados a um alto risco de sarcopenia. Além disso, repouso prolongado e imobilidade causam perda de peso e são responsáveis pela perda muscular dramática em idosos (MARZETTI et al., 2017).

A disfunção mitocondrial dos miócitos é considerada um dos principais contribuintes para a perda de massa muscular com o envelhecimento (MARZETTI et

al., 2017). Além disso, esta disfunção, resultante de inflamação, pode ser o mecanismo subjacente na sarcopenia (CAN, 2016).

Figura 10 - Evolução da força muscular com o avanço da idade.



Fonte: CRUZ-JENTOFT et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing, 2018, p. 10.

Uma das descobertas mais importantes no estudo de Su et al. (2019) foi que idosos, residentes em comunidade, que tomam mais de quatro medicamentos prescritos por dia apresentavam um risco 2,66 vezes maior de sarcopenia do que os participantes que tomavam menos que essa quantidade por dia. Estudos anteriores também relataram que ingerir cinco ou mais medicamentos é um fator de risco para sarcopenia, fragilidade, incapacidade e mortalidade em idosos vivendo em comunidades e, também, para quedas em pacientes ambulatoriais (SU et al., 2019).

É de conhecimento geral que quanto maior o número de medicamentos tomados, maior o risco de reações adversas a medicamentos e maior a probabilidade de possíveis interações medicamentosas. Além disso, alguns medicamentos podem interferir em vários processos metabólicos no organismo. O aumento do número de medicamentos tomados por idosos também foi associado a pior estado nutricional, devido a efeitos gastrointestinais, ou outros efeitos adversos associados à medicação demonstrado no estudo de Su et al. (2019).

Ademais, outros efeitos adversos dos medicamentos usados podem estar associados à redistribuição adversa de massa muscular e gordura. Por exemplo, a hipotensão ortostática induzida por medicamentos pode desestimular as pessoas a realizar atividade física, importante para a prevenção da perda muscular (SU et al., 2019).

Tem sido demonstrado que a probabilidade de sedentarismo aumenta com cada medicação adicional prescrita. Do mesmo modo, a disfunção mitocondrial induzida por drogas, a falta de fluxo sanguíneo para os músculos e os distúrbios hormonais e eletrolíticos provavelmente são responsáveis pela sarcopenia associada à polifarmácia (uso de 5 ou mais medicamentos). Considerando a possível associação entre polifarmácia e sarcopenia, o tratamento medicamentoso para idosos pode ser útil na prevenção de sarcopenia futura (SU et al., 2019).

Os métodos de diagnóstico de sarcopenia baseavam-se em medidas da massa muscular apendicular ajustadas para altura, massa corporal ou massa gorda. Enquanto que tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RNM) são considerados os padrões ouro para avaliação de massa muscular, altos custos e acesso limitado tornam difícil o uso para a rotina clínica. A absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA) e a bioimpedância elétrica (BIA) são métodos mais fáceis para essa finalidade (MARTY et al., 2017).

Diversos estudos mostraram a associação entre fraqueza muscular e baixa densidade óssea. Um estudo com mais de 2.400 mulheres japonesas descobriu que a massa muscular, que foi determinada pelo índice relativo do músculo esquelético, está associada tanto à osteopenia quanto à osteoporose. Outro grande estudo com mais de 1.000 homens coreanos descobriu que a sarcopenia, medida pela massa muscular magra esquelética, estava associada à osteopenia e osteoporose. Além disso, a sarcopenia, medida pelo índice relativo do músculo esquelético, massa livre de gordura e massa muscular relativa do esqueleto apendicular, tem sido associada à densidade mineral óssea em grandes coortes. Uma associação semelhante com a densidade mineral óssea também foi demonstrada especificamente em populações com fratura de quadril (MARTY et al., 2017).

Marty et al. (2017) traz em seu trabalho, definições de sarcopenia, de acordo com grupos de consensos e os critérios para ser realizado o diagnóstico utilizando avaliações de massa muscular, força muscular e performance física (Tabela 2).

Tabela 2 - Definições de sarcopenia e os cutt-offs de grandes grupos de consensos.

Grupo que realizou o consenso	Definição de sarcopenia	Massa muscular avaliada por DXA	Força muscular	Desempenho físico
<i>International Working group on Sarcopenia</i>	Baixa massa muscular e baixo desempenho físico	< 7.23 kg/m ² em homens < 5.67 kg/m ² em mulheres	N. A.	Velocidade de marcha (6 m) < 1.0 m/s
<i>Special Interest Group</i>	Baixa massa muscular e baixo desempenho físico	Dois desvios padrão abaixo da referência do grupo jovem	N. A.	Velocidade de marcha (6 m) < 0.8 m/s (continuação)
<i>Asian Working group on Sarcopenia</i>	Baixa massa muscular, baixa força muscular, e baixo desempenho físico	< 7.0 kg/m ² em homens < 5.4 kg/m ² em mulheres	Preemção palmar < 26 kg em homens < 18 Kg em mulheres	SBPS 9/12 ou Velocidade de marcha (6 m) < 0.8 m/s
<i>European Working group on Sarcopenia on Older People</i>	Baixa massa muscular, baixa força muscular, e baixo desempenho físico	< 7.26 kg/m ² em homens < 5.5 kg/m ² em mulheres	Preemção palmar < 30 em homens < 20 Kg em mulheres	SBPS 8/12 ou Velocidade de marcha (6 m) < 1.0 m/s
<i>Foundation for the national Institute of Health</i>	Baixa massa muscular, baixa força muscular, e baixo desempenho físico	Avaliada por DXA < 19.73 kg em homens < 15.0 kg em mulheres	Preemção palmar < 26 kg em homem < 16 Kg em mulheres	Velocidade de marcha (6 m) < 0.8 m/s

Fonte: Adaptado de: MARTY E., et al. Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. Bone, 2017, p. 278.

1.3.3 HIV e sarcopenia

A função muscular prejudicada é um achado comum em PVHIV, que até o momento ganhou menor atenção, em vista da osteoporose ou a lipodistrofia (BUEHRING et al., 2012).

Há cada vez mais evidências de que a maior prevalência de fraturas ósseas em PVHIV pode levar à imobilidade, dependência e aumento da morbidade e mortalidade. Embora, o aumento da perda de massa óssea seja um fator crucial para fraturas ósseas, a presença de sarcopenia poderia contribuir para um aumento do risco de quedas e fraturas (diretamente ou aumentando a fragilidade) (ECHEVERRIA et al., 2018).

A detecção precoce da sarcopenia pode ajudar a prevenir a perda e a incapacidade muscular em PVHIV. Há evidências de que a perda muscular devido à síndrome geriátrica se associa à progressão da infecção e representa um fator de risco para mortalidade e incapacidade. Mesmo após o advento da TARV, uma diminuição relevante na massa muscular foi relatada em pacientes infectados pelo HIV (FARINATTI et al., 2017).

As causas de perda de função muscular relacionadas ao vírus incluem miopatia, polineuropatia simétrica distal e síndrome consunptiva (BUEHRING et al., 2012).

A sarcopenia foi recentemente reconhecida como uma questão emergente nas PVHIV. No início da epidemia do HIV, antes do princípio da TARV, uma miopatia associada ao vírus foi notada como uma complicação rara da infecção pelo HIV. Logo após esse reconhecimento, foi observada uma miopatia com o uso do medicamento zidovudina sendo atribuída a efeitos tóxicos nas mitocôndrias.

Outras terapias com inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN) também estão implicadas na disfunção mitocondrial e acredita-se que interferem com a replicação do ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) porque inibem a g-DNA polimerase, a enzima responsável pela replicação do mtDNA. A depleção contínua ou mutação do DNA mitocondrial pode resultar em respiração celular disfuncional e manifestações clínicas, que variam de uma tolerância ao exercício prejudicada à acidose láctica profunda, principalmente com os primeiros ITRNs (zidovudina, zalcitabina, didanosina e estavudina) (HAWKINS et al., 2018).

Estudos com os novos medicamentos ITRNs mostram que o estresse oxidativo induzido pela TARV e a depleção do L-carnitine do músculo esquelético podem contribuir para a disfunção muscular, mesmo os esquemas de TARV atuais estão associados com disfunção mitocondrial (HAWKINS et al., 2018).

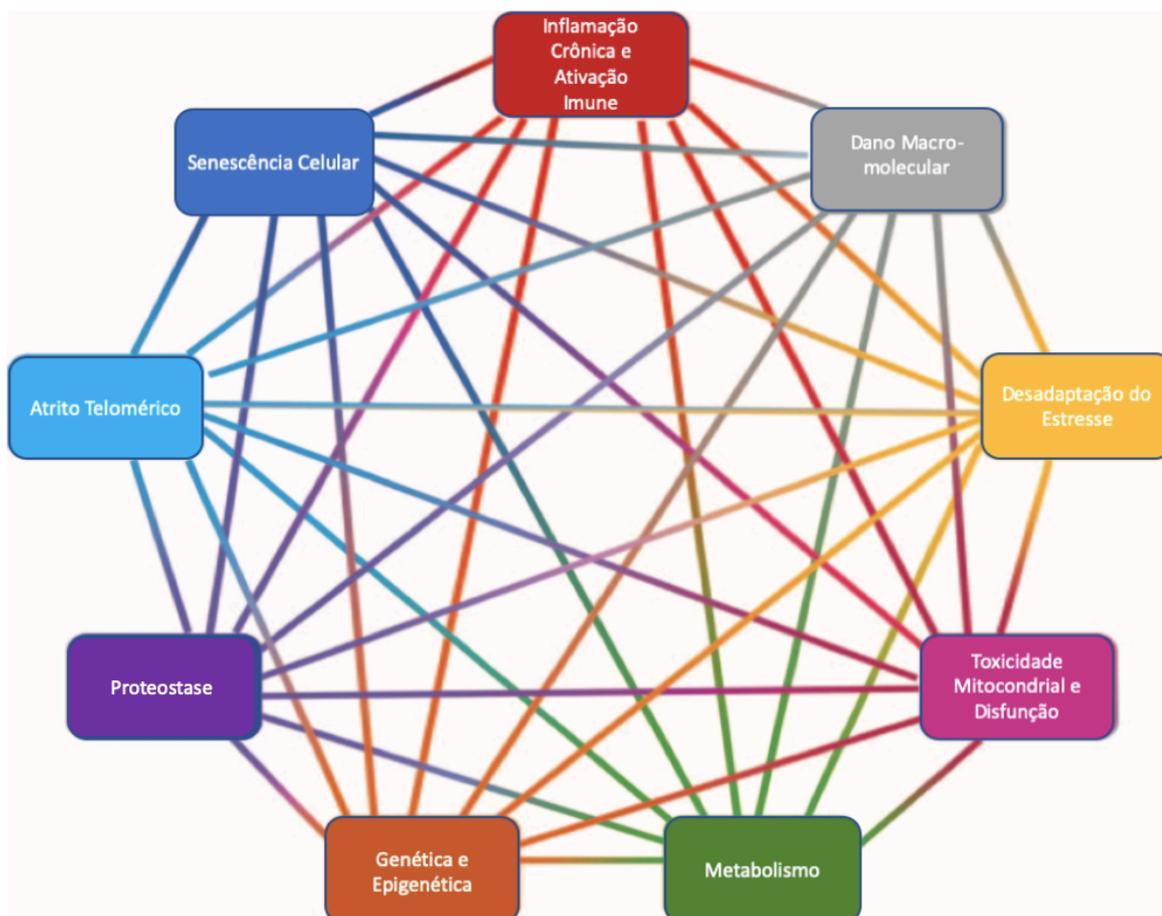
O metabolismo do trifosfato de adenosina (ATP) *in vivo* nas mitocôndrias das células musculares em repouso, medido por espectroscopia de RNM, foi anormal em um estudo com 23 PVHIV, em uso de esquemas de TARV atuais (96% com supressão viral completa), em relação à idade e indivíduos não infectados pelo HIV de mesmo sexo (HAWKINS et al., 2018).

Além da disfunção mitocondrial, a fibrose muscular pode contribuir para o comprometimento da função do miócito. Em um estudo recente, os genes relacionados ao envelhecimento muscular (p21 / Cip1 e p16INK4a) e fibrose (TGF- β 1, CTGF, COL1A1 e COL1A2) foram supra regulados em homens infectados pelo HIV, em uso de TARV (todos com HIV RNA <10 000 cópias / ml), em comparação com um grupo não infectado de homens saudáveis e sedentários. A expressão desses genes foi correlacionada com o grau de fibrose no músculo, medido pela deposição de colágeno. Estes achados no nível celular podem explicar a perda de força muscular e função física, um resultado que inclui força, função neurológica e coordenação para realizar atividades de rotina, o que é relatado na era TARV entre idosos e PVHIV (HAWKINS et al., 2017).

Descobertas recentes no Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) sugeriram que, tanto a força quanto a velocidade da marcha declinam mais rapidamente após os 50 - 60 anos entre as PVHIV, em comparação com homens não infectados, ajustadas para a supressão viral e outros fatores relacionados ao vírus. Com isso, indica-se um declínio funcional acelerado, mesmo com a infecção pelo HIV estar em tratamento (HAWKINS et al., 2018).

Hawkins et al. (2018) mostram em seu estudo uma figura (Figura 10) com os “pilares do envelhecimento”, comuns nas PVHIV como nos não infectados, e o processo que pode ser único ou exagerado com o avanço da idade nos infectados pelo vírus (HAWKINS et al., 2018). Isso poderia indicar que os indivíduos com HIV são particularmente propensos a sarcopenia à medida que envelhecem prematuramente e apresentam uma doença crônica que prejudica a função muscular (BUEHRING et al., 2012).

Figura 11 - Os “pilares do envelhecimento”.



Fonte: HAWKINS K. L., et al. Geriatric syndromes: new frontiers in HIV and sarcopenia. SIDA, 2017, p. S142.

No estudo de Echeverria et al. (2018), uma análise de 860 pacientes portadores da infecção pelo HIV e de 1.720 exames de DXA scans foi realizada. A média de idade encontrada foi de 52 anos de idade, com 76% dos participantes sendo homens. O tempo médio do diagnóstico encontrado foi de oito anos e o tempo cumulativo do tratamento com TARV foi também de oito anos. Uma prevalência de sarcopenia de 25,7% foi vista, sendo mais prevalente em pacientes com idade de 41 - 50 anos (40%) e maiores de 50 anos (50%) (ECHEVERRIA et al., 2018).

Quando a sarcopenia foi avaliada, de acordo com a idade e sexo, 43% das mulheres com mais de 50 anos e 8,8% dos homens tinham sarcopenia ($p=0.001$). A porcentagem de sarcopenia em pacientes com osteopenia e osteoporose foi de 34% e 10,5%, respectivamente. A sarcopenia não foi observada em pacientes com uma

densidade mineral óssea (DMO) normal (55%) ($p = 0,001$) (ECHEVERRIA et al., 2018).

Foi descrito que a frequência de sarcopenia aumentou de 37,6% para 49,4% ($p = 0,001$) em pacientes com um intervalo de 7 a 10 anos entre os exames de DXA ($n = 109$ pacientes), e de 22% a 25,4% ($p = 0,046$) em aqueles com um intervalo de mais de 10 anos entre os exames de DXA ($n = 209$) (ECHEVERRIA et al., 2018).

Na análise final foi concluído que a sarcopenia afetou um quinto da população e aumentou significativamente ao longo do tempo, sendo mais prevalente em mulheres com mais de 50 anos. A maior duração da infecção pelo HIV foi associada a um maior risco de sarcopenia. Com base nos exames de DXA, encontraram uma alta prevalência de sarcopenia em indivíduos infectados pelo HIV, correspondendo a 25% (ECHEVERRIA et al., 2018).

Pinto Neto et al. (2016) avaliaram a presença de pré-sarcopenia e sarcopenia em PVHIV. Além disso, compararam um grupo de pacientes, com supressão virológica, recebendo TARV regular com controles de idosos não infectados pelo HIV. Os autores mostraram uma forte associação positiva entre a pré-sarcopenia e a sarcopenia em pessoas com infecção pelo vírus, mesmo depois de levar em conta a maior média de idade dos controles (59 versus 70 anos), ajuste para idade e o índice de massa corporal (IMC) (ECHEVERRIA et al., 2018).

Do mesmo modo, Wasserman et al. (2014) relataram uma prevalência de massa muscular baixa (entre 18,8% e 21,9%, dependendo da definição usada) em pessoas com idade média e com HIV, particularmente homens, apesar da reconstituição de células CD4 e da supressão viral (ECHEVERRIA et al., 2018).

O estudo realizado por Farinatti et al. (2017) gerou a hipótese que o possível declínio imunológico seria mais prejudicial para pacientes "sarcopênicos" do que "não-sarcopênicos", levando a uma atrofia adicional, dada a relação entre a perda muscular e a função imunológica (FARINATTI et al., 2017).

Associações entre fragilidade e maior IMC, menor massa muscular e densidade mineral óssea (DMO) têm sido descritas entre adultos sem HIV, e podem contribuir para a patogênese ou manifestações clínicas de fragilidade (HUBBARD et al., 2010). Entre as PVHIV, a fragilidade tem sido associada com maior IMC, maior massa gorda total e gordura do tronco (HAWKINS et al., 2018).

Um recente estudo de longo prazo do AIDS Clinical Trials Group (ACTG), que acompanhou pessoas até sete anos após o início da TARV revelou que, em

comparação com pessoas sem HIV, os indivíduos infectados ganharam mais gordura no tronco e perderam mais massa magra e mais DMO na coluna lombar, em relação as pessoas do grupo controle. Além disso, outro estudo relatou que adultos obesos com HIV tiveram uma maior relação de gordura tronco-ependicular (1,58 vs. 1,32; P 1/4 0,05) e maior massa gorda visceral (1,97 vs. 1,60 kg, P 1/4 0,04), em comparação com não infectados pelo HIV com IMC comparável (HAWKINS et al., 2018).

No estudo de Hawkins et al. (2018), a sarcopenia foi associada a um aumento da chance de fragilidade em toda a coorte [aOR 1/4 2,68 (IC 95% 1,11-6,45)] e nos homens com HIV [aOR 1/4 4,08 (IC95% 1,01 - 16,41)]. Não houve interação entre o tecido adiposo visceral e a sarcopenia [aOR 1/4 0,79 (IC 95% 0,07 - 8,79)]. Porém, foi encontrado associações robustas entre fragilidade com adiposidade central e sarcopenia (HAWKINS, 2018, p. 1261).

A associação de baixa DMO e sarcopenia, recentemente, ganhou mais atenção. O termo sarco-osteoporose já foi proposto para enfatizar o importante impacto do sistema neuromuscular nas fraturas ósseas e osteoporóticas (BUEHRING et al., 2012).

A detecção precoce e a adoção de estratégias para combater a sarcopenia são, portanto, primordiais, uma vez que em PVHIV a perda muscular pode avançar rapidamente para caquexia devido a infecções oportunistas e comorbidades (FARINATTI et al., 2017). Isso enfatiza a importância da triagem de rotina e detecção precoce de riscos e necessidades nutricionais, bem como o desenvolvimento de intervenções eficazes para assegurar que os idosos tenham um estado nutricional adequado (SU et al., 2019).

2 JUSTIFICATIVA

Devido ao aumento na sobrevivência das pessoas vivendo com o vírus do HIV com a introdução da TARV, doenças relacionadas com idade avançada estão sendo mais diagnosticadas nessa população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Aumento de marcadores inflamatórios, de estresse oxidativo e alterações hormonais são algumas das alterações presentes na população infectada pelo HIV e em idosos, que estão relacionadas com o surgimento da sarcopenia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O diagnóstico de sarcopenia apresenta altos encargos pessoais, sociais e econômicos quando não tratada, principalmente por aumentar o risco de quedas e fraturas, prejudicar a capacidade de realizar atividades da vida diária, estar associada a doença cardíaca, doença respiratória e comprometimento cognitivo. Estas levam a distúrbios de mobilidade e contribuem para a diminuição da qualidade de vida, perda de independência ou necessidade de cuidados de longa duração e morte (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

Assim, torna-se importante conhecer a prevalência de doenças como a sarcopenia e osteoporose nos pacientes HIV + que realizam acompanhamento na região de Santa Maria.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a frequência da sarcopenia e os possíveis fatores associados a ela em pessoas vivendo com HIV, com 50 anos ou mais e registradas para receber terapia antirretroviral na farmácia do Hospital Universitário de Santa Maria.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a prevalência de sarcopenia em pessoas vivendo com HIV a partir dos 50 anos de idade;
- Estudar a associação entre sarcopenia e baixa massa óssea em pessoas vivendo com HIV a partir dos 50 anos de idade;
- Estudar a prevalência de fraturas vertebrais morfométricas em pessoas vivendo com HIV a partir dos 50 anos de idade.
- Estudar a associação entre sarcopenia e fraturas vertebrais em pessoas vivendo com HIV a partir dos 50 anos de idade;
- Estudar a associação entre marcadores inflamatórios e sarcopenia em pessoas vivendo com HIV a partir dos 50 anos de idade;
- Estudar a associação entre marcadores do estresse oxidativo e sarcopenia em pessoas vivendo com HIV a partir dos 50 anos de idade.

4 METODOLOGIA

4.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

O estudo foi delineado como transversal analítico. Os participantes foram recrutados no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), RS, em que realizavam acompanhamento no ambulatório de Infectologia ou onde estavam cadastrados na Farmácia do HUSM para a retirada dos medicamentos antirretrovirais, durante o período de março de 2016 a março de 2018.

Os critérios de inclusão do estudo foram: possuir idade ≥ 50 anos, ter a infecção pelo vírus HIV e estar cadastrado na farmácia do HUSM para receber TARV. Os critérios de exclusão foram: pacientes com déficit cognitivo, institucionalizados e ou com dificuldade de comunicação.

Todos os participantes responderam a um questionário estruturado, elaborado pelos pesquisadores. Esse questionário continha dados de identificação, dados clínicos (data do diagnóstico, histórico de fraturas, comorbidades, histórico de doenças pregressas, medicações em uso), história social (atividade física - tipo e frequência, tabagismo, ingestão alcoólica – frequência e quantidade). No momento da entrevista também foi realizada avaliação antropométrica (peso e altura), avaliação da força muscular e coleta de amostra de sangue para análises bioquímicas.

A avaliação inicial foi feita em um encontro realizado no ambulatório do HUSM após a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que foi lido e assinado pelos pacientes. Após esta avaliação, os voluntários do estudo foram encaminhados a realizar a medida da DMO no Instituto de Radiologia São Lucas e Raio-X de coluna vertebral no HUSM.

4.2 COLETA DE DADOS

Dados relacionados à infecção pelo HIV foram obtidos através de registros médicos em prontuários dos participantes, que incluíam contagem de células T-CD4, HIV RNA e regime de tratamento em uso.

As medidas antropométricas de peso e altura foram realizadas conforme as recomendações da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2008). O IMC foi

calculado através da fórmula peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (WHO, 2019).

Força muscular foi avaliada através da medida da preensão palmar aferida pelo dinamômetro de preensão manual (Jamar – dinamômetro hidráulico de mão, Patterson medical Ltd) em três medidas consecutivas, em ambos os braços, em posição ereta com as costas retas, o ombro aduzido e em rotação neutra, cotovelo fletido 90° e braço inferior e pulso também na posição neutra. O intervalo entre as medidas foi de 1 minuto e foram consideradas as médias dos valores.

Foi coletado 10ml de sangue dos pacientes para análise dos marcadores bioquímicos associados com estado nutricional e de formação óssea, assim como marcadores relacionados com estresse oxidativo e inflamação. O sangue foi centrifugado a 2500 x g por 15min a 4°C. Todas as amostras foram congeladas a -80°C e analisadas ao mesmo tempo. Os marcadores de estresse oxidativos foram aferidos conforme os métodos padronizados pelo grupo de pesquisa do professor Rafael Moresco no Laboratório de Pesquisa em Bioquímica Clínica (LabiClin) do Centro de Ciências da Saúde (CCS), UFSM. Foram medidos os seguintes marcadores: advanced oxidative protein products (AOPP), total antioxidant capacity (TAC); ferric reducing oxidant power (FRAP) e nitric oxide (NOx).

As dosagens foram realizadas no sistema automatizado BS 380®. Os níveis de glicose, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol e triglicerídeos foram mensurados utilizando kits Bioclin® (testes enzimáticos - colorimétricos). Os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol foram determinados através da equação de Friedewald (FRIEDEWALD W. T. et al., 1972). Os níveis de albumina foram mensurados utilizando kits Bioclin® (teste colorimétrico). Os níveis de aspartato amino transferase (AST) e alanina amino transferase (ALT) foram mensurados utilizando kits Bioclin® (testes cinéticos UV). Os níveis de creatinina e de gama glutamiltransferase (GGT) foram mensurados utilizando kits Bioclin® (teste cinético). Os níveis de lactato desidrogenase (LDH) foram mensurados utilizando kits Labtest® (teste cinético). Todas as dosagens foram realizadas no sistema automatizado Mindray BS 380®, Shenzhen, China.

O FRAP foi mensurado segundo a técnica descrita por Benzie e Strain (1996). O TAC foi mensurado segundo a técnica descrita por Erel (2004), com modificações. O NOx foi mensurado segundo a técnica descrita por Tatsch et al. (2011). E, o AOPP foi mensurado segundo a técnica descrita por Hanasand et al. (2011).

Os parâmetros albumina, creatinina e cálcio foram mensurados utilizando reagentes Bioclin® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) através de métodos colorimétricos. Os parâmetros ureia, fósforo, AST, ALT, GGT e fosfatase alcalina (FA) foram mensurados utilizando reagentes Bioclin® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) através de métodos cinéticos. O parâmetro PCR foi mensurado utilizando reagentes Gold Analisa® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) através de método turbidimétrico.

Para a realização da medida da DMO, os participantes foram encaminhados ao Instituto de Radiologia São Lucas, e realizaram o exame no equipamento Lunnar iDXA da GE Healthcare (Chicago, Illinois, EUA). Tanto as aquisições da densidade mineral óssea, quanto da composição corporal, seguiram as recomendações da The International Society for Clinical Densitometry (ISCD, 2013).

Definição de sarcopenia e pré-sarcopenia seguiram as recomendações do EWGSOPE, que define sarcopenia como uma síndrome caracterizada por perda de massa muscular esquelética e de força progressiva e generalizada, com um risco de desfechos adversos, como desabilidade física, baixa qualidade de vida e morte (CRUZ-JENTOFT et al., 2019).

A sarcopenia foi considerada presente quando o sujeito da pesquisa apresentava baixa massa magra apendicular (ALMI) e alteração de força muscular. Baixa ALMI foi definida como menor que 7.26 kg/m² nos homens ou menor que 5.5 kg/m² nas mulheres. A alteração de força foi definida como menor que 30 kg nos homens ou menor que 20 kg nas mulheres. Quando o sujeito de pesquisa apresentava apenas ALMI diminuída, foi considerada presente a pré-sarcopenia (CRUZ-JENTOFT, 2019, p. 3).

A definição de osteoporose e osteopenia seguiu os critérios de 1994 da Organização Mundial de Saúde. A osteoporose foi considerada presente quando o sujeito de pesquisa apresentava um escore T menor ou igual a -2,5 desvio-padrões. A osteopenia foi considerada presente quando o indivíduo apresentava um escore T entre -1,0 e -2,5 desvio-padrões (WHO, 1994).

A análise da prevalência de fraturas vertebrais foi realizada utilizando o método de avaliação pelo escore de deformação vertebral de **Genant et al. (1993, 1996)** e o índice de deformidade vertebral segundo **Gazzola et al. (2015)**. A avaliação foi realizada das vértebras T4 – L4 e o escore possuía os seguintes índices: zero: coluna normal; escore 1: deformidade leve (redução anterior, medial

ou posterior na altura do corpo vertebral de $> 20\%$ e menor que $<25\%$); escore 2: deformidade moderada (redução na altura do corpo vertebral entre 26-40%); escore 3: deformidade severa (redução $>40\%$ no corpo vertebral). Foram consideradas como fratura vertebral escores acima de 1 (redução acima de 20% do corpo vertebral). Os Raio-X foram reanalisados por dois especialistas e a confiabilidade dos resultados foi testada através do índice KAPPA.

4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo seguiu os princípios éticos da Resolução 466/12 que regulamenta a pesquisa com seres humanos no Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria, CAAE 50505015.7.0000.5346. Na primeira entrevista foi explicado o projeto e o TCLE foi lido e assinado pelos indivíduos que concordaram em participar da pesquisa. Os participantes foram expostos aos riscos de uma punção venosa, que são mínimos. A identidade, bem como os dados pessoais dos voluntários, foi mantida em sigilo e os dados serão utilizados apenas para publicações científicas, artigos ou congressos relacionados ao assunto, de forma anônima.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi elaborada uma planilha no Microsoft Excel 2010 contendo as variáveis coletadas, sendo que posteriormente foi transformada em planilha SPSS. Os dados estão expressos como taxa de prevalência (percentual), média (desvio padrão), ou mediana (máximo e mínimo). Os testes t de Student, Exato de Fisher e Mann Whitney U foram utilizados para encontrar possíveis diferenças entre os grupos com e sem baixa ALMI. Modelos de regressão linear utilizando o método backwards foram realizados para identificar possíveis variáveis associadas a baixa ALMI. Todas as variáveis com um valor p menor que 0,1 foram incluídas no modelo. O valor de p bicaudal menor que 0,05 foi considerado como significativo. As análises foram feitas utilizando o programa estatístico IBM SPSS (versão 19 para Windows, Armonk, NY, Estados Unidos).

5 MANUSCRITO: SARCOPENIA, ASSOCIATED FACTORS, AND VERTEBRAL FRACTURES IN PEOPLE LIVING WITH HIV

Authors: Luciana L de Almeida¹, Thales A S H Ilha¹, José A M de Carvalho¹, Carolina Stein¹, Gabriela Caeran¹, Fabio V Comim³, Rafael N Moresco¹, Carlos J P Haygert¹, Juliet E Compston² and Melissa O Premaor³✉

Affiliations:

1. Federal University of Santa Maria, Santa Maria (Brazil).
2. University of Cambridge, Cambridge (United Kingdom)
3. Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte (Brazil).

Competing interests

The authors state that they have no conflict of interest regarding this manuscript.

Summary: Sarcopenia was present in 12% of the studied people living with HIV. There was a tendency for individuals with sarcopenia to have multiple vertebral fractures more often than the ones without it. Low ALMI was associated with low total femur t-score, low ALT, high CRP, and low BMI.

Abstract

Purpose: The prevalence of chronic diseases are increasing in people living with HIV (PLHV) in the post antiretroviral therapy (ART) era. Sarcopenia is a condition prevalent in the elderly associated with long-standing diseases. Our study aimed to evaluate the frequency of sarcopenia and the possible factors associated with it in PLHV.

Methods: A cross-sectional study was carried out at Santa Maria, South Brazil. It included PLHV aged ≥ 50 years and registered to receive antiretroviral therapy. A structured questionnaire was applied, blood samples were collected, muscle strength was evaluated, body composition was measured, and a spine X-ray was performed.

Results: Of the 101 patients recruited, 83 underwent Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) and muscle strength measurements. The frequencies of sarcopenia and presarcopenia in the individuals studied were 12% and 16.9%, respectively. Low appendicular lean mass (ALMI) was associated with a lower T-score in all studied sites. There was a tendency for individuals with sarcopenia to have multiple vertebral fractures more often (44.4% vs. 16.2%, $p = 0.066$). In multiple linear regression analysis, low ALMI was associated with low total femur T-score ($p < 0.001$), low alanine aminotransferase (ALT) ($p = 0.047$), high C-reactive protein (CRP) ($p = 0.009$) and low body mass index (BMI) ($p < 0.001$).

Conclusion: Sarcopenia was associated with low bone density in the studied subjects. Moreover, it might be associated with a higher frequency of vertebral fractures in PLHV. The risk factors for sarcopenia appear to be somewhat common to those in the general population.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus, Syndrome, Osteoporosis, Sarcopenia, Vertebral Fracture

Introduction

Despite the decrease in morbidity and mortality of people living with HIV after the introduction of new antiretroviral drugs [1-3], this is still a very prevalent disease. It is estimated that currently, 35 million people live with Immunodeficiency Virus (HIV) type 1 [4]. Furthermore, approximately 2 million new infections are reported per year

[4]. In parallel, there is a substantial increase in the number of HIV-positive individuals over 50 years of age. Even in countries where the incidence of the disease has decreased, the proportion of people living with HIV over the age of 50 has increased [5]

Due to increased survival, decreased opportunistic diseases, and aging of people living with HIV, there has been a change in the spectrum of the disease [3]. Currently, these individuals have diseases considered chronic more often than diseases related to HIV [3]. These diseases include cardiovascular disease, diabetes mellitus, osteoporosis, and fractures [3, 4, 6, 7]. HIV-positive subjects are twice as likely to have bone fractures compared to HIV-negative subjects of the same age [6]. The frequency of morphometric vertebral fractures is also increased in these individuals [7].

Decreased muscle mass has been described in people living with HIV since before the era of potent antiretrovirals [8]. The change in body composition and lipodystrophy became evident after the introduction of some classes of drugs [8]. Although new drugs with a better profile of adverse effects are currently used, there are still studies reporting the decrease in muscle mass in these individuals [8]. Similarly, the association between HIV and osteoporosis is well documented [6]. Moreover, the etiopathogenesis of osteoporosis and sarcopenia seems to have many factors in common. Thus, our study aimed to evaluate the frequency of sarcopenia and the possible factors associated with it in people living with HIV, aged 50 years or older and registered to receive ART. Also, we evaluated the association between sarcopenia and low bone mass and vertebral fractures.

Methodology

The study was designed as a cross-sectional. Participants were recruited at the Infectious Diseases Outpatient Clinic or The Hospital Pharmacy of the Santa Maria University Hospital (HUSM), a municipality of south of Brazil. People living with HIV in Brazil needed to be registered at the Hospital Pharmacy to receive ART; therefore, all people living with HIV on treatment in our region were logged at the Hospital Pharmacy records. The recruitment was from March 2016 to March 2018. All subjects age 50 or over, HIV-positive and registered on the were Hospital Pharmacy were invited to participate. The study followed the Helsinki Declaration. It was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Santa Maria (CAAE 50505015.7.0000.5346). All participants signed informed consent. No subject was excluded.

All participants answered a structured questionnaire prepared by the researchers. This questionnaire contained demographic data (age and gender) and clinical data (date of HIV diagnosis, history of fractures, history of comorbidities, medications in use, physical activity - type and frequency, smoking, and alcohol intake - frequency and quantity). Data related to HIV infection were obtained from the medical records of the participants. The latter included T-CD4 cell count and HIV RNA viral load. All Brazilian HIV subjects have their T-CD4, and HIV RNA viral load checked at the National Network of Lymphocyte Counting Laboratories T-CD4 and the National Network of Laboratories for Quantifying HIV Viral Load. Both measurements follow the Health Ministry high-quality procedures.

Anthropometric measurements of weight and height were performed according to the recommendations of the World Health Organization [9]. BMI was calculated using the formula weight in kilograms divided by the square of height in meters [10]. The muscle strength was evaluated by the handgrip dynamometer (Jamar hand

hydraulic dynamometer, Patterson medical Ltd). It was measured in both arms in an upright position with the back straight, the shoulder adducted and in neutral rotation, and the elbow bent at 90°. The lower arm and wrist were also in the neutral position. The measurements were repeated three times with a 1-minute interval. The mean values were considered as the studied variable.

The collected blood samples were centrifuged at 2500 x g for 15 min at 4 ° C. All samples were frozen at -80 ° C, and all assays analyzed at the same time. All biochemistry assays were performed on the Mindray BS 380® automated system, Shenzhen, China. Glucose, creatinine, total calcium cholesterol, High-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglyceride levels were measured using Bioclin® kits (enzymatic - colorimetric tests, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil). Friedewald's equation was used to determined Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. Creatinine and calcium parameters were measured using Bioclin® reagents (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil) by colorimetric methods. Urea, phosphorus, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), and alkaline phosphatase (FA) were measured using Bioclin® reagents (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil) by kinetic methods. The C-reactive protein (CRP) was measured using Gold Analisa® reagents (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil) by the turbidimetric method.

Ferric reducing oxidant power (FRAP) was measured according to the technique described by Benzie and Strain [11]. Total antioxidant capacity (TAC) was measured according to the technique described by Erel, with modifications [12]. Nitric oxide (NOx) was measured according to the technique described by Tatsch et al. [13]. Advanced oxidative protein products (AOPP) was measured according to the technique described by Hanasand et al. [14].

The Bone Mineral Densitometry (BMD) measurement was performed by GE Healthcare's Lunar iDXA equipment (Chicago, Illinois, USA). Both bone mineral density and body composition acquisitions followed the recommendations of The International Society for Clinical Densitometry [15].

The definition of osteoporosis and osteopenia followed the 1994 World Health Organization criteria [16]. Osteoporosis was considered present when the research subject had a T score less than or equal to -2.5 standard deviations and osteopenia was considered present when the individual had a T score between -1.0 and -2.5 standard deviations [16].

The evaluation of vertebral fractures was performed by lateral view x-ray of the spine. The frequency of vertebral fractures was determined by the Genant method [17]. Vertebrae between T4 to L4 were evaluated. The score from 0 to 3 was used [0 = normal column; 1 = mild deformity (anterior, medial or posterior reduction in vertebral body height of 20 to 25%); score 2 = moderate deformity (reduction in vertebral body height between 26-40%); score 3 = severe deformity (> 40% reduction in vertebral body)]. Scores above 1 were considered as vertebral fracture.

The definition of sarcopenia and presarcopenia followed the recommendations of the European Working Group on Sarcopenia in Older People [18]. Sarcopenia was considered present when the subject presented low appendicular lean mass height^2 (ALMI) and altered muscle strength. Low ALMI was defined as less than 7.26 kg / m² in men or less than 5.5 kg / m² in women. Low strength was defined as less than 30 kg in men or less than 20 kg in women. Presarcopenia was considered present when the subject had only decreased ALMI [18].

Statistical analysis

Data are shown as prevalence rate (percentage), mean (standard deviation), or median (maximum and minimum). The sample size was calculated for a expected prevalence of 10%, considering a population of 480 subjects, a 5% margin of error, and a 90% confidence interval (<https://select-statistics.co.uk/calculators/sample-size-calculator-population-proportion/>). Student's t-test, Fisher's exact test, and Mann-Whitney U were used to find possible differences between the groups with and without low ALMI. Linear regression models using the backward method were performed to identify possible variables associated with low ALMI. All variables with a p-value less than 0.1 were included in the model. The two-tailed p-value less than 0.05 was considered significant. Analyzes were performed using the IBM SPSS statistical software (version 19 for Windows, Armonk, NY, United States).

Results

From the 480 subjects invited by phone contact to participate in the study, 101 have accepted and completed the questionnaire. Eighty-three subjects performed body composition measurements. Table 1 shows the characteristics of the study population divided according to ALMI. The frequency of low ALMI was 28.9% (Table 1 and Figure 1). The prevalence of sarcopenia, presarcopenia, and normal muscle mass, evaluated according to the operational EWGSOP2 definitions, is shown in Figure 1.

Handgrip strength was the only clinical parameter that was differed between the groups with and without low ALMI. Moreover, ALT and NOx were the only biochemical and oxidative stress parameters to present a statistical difference between the two groups. There was a tendency for higher CRP values in the group with low ALMI (Table 1).

The body composition results of the groups with and without low ALMI are shown in Table 1. Low ALMI was associated with a lower T-score in all studied sites. There was no association between the fat mass index (FMI) and low ALMI. The frequency of osteoporosis in individuals with sarcopenia and presarcopenia is displayed in Figure 2.

The frequency of morphometric vertebral fractures in patients with sarcopenia was 66.7% (Figure 2). There was a tendency for individuals with sarcopenia to have multiple morphometric vertebral fractures more frequently than the rest of the group [44.4% vs. 16.2%, $p = 0.066$]. Although not statistically significant, multiple vertebral fractures were also more frequent in individuals with low ALMI (Table 1).

The variables T-score of the total femur and BMI presented collinearity in our study. For this reason, separate linear regression models were performed for each of these variables. The final models are presented in Table 2. The CPR was

independently associated with low ALMI in both models. Besides, total femur T-score and BMI remained associated with low ALMI in their respective models. The association between ALT and ALMI disappeared in the model that included BMI instead of total femur T- score.

Discussion

Our study carried out in a population of outpatients aged 50 years or over with a long-standing HIV diagnosis found a prevalence of sarcopenia assessed by the EWGSOP2 operational criterion of 12%. When we consider both subjects with sarcopenia and those with presarcopenia, this number reached 28.9%. Although the literature on muscle mass in people living with HIV is vast, few studies have specifically evaluated the frequency of sarcopenia in these subjects. These studies found a prevalence of sarcopenia and low ALMI ranging from 5 to 17% [19-21] and 21.9 to 36.3 [18, 19, 21-23], respectively.

Pinto Neto et al. evaluated the presence of sarcopenia by bioelectric impedance and decreased handgrip strength [19]. They included 30 HIV-positive subjects with a mean age of 59 years. They found a prevalence of sarcopenia, similar to ours (12.1%) [19]. In contrast, a study in the state of New York, United States, which also used the EWGSOP criterion, measuring muscle mass by bioimpedance and handgrip strength in HIV-positive subjects with a mean age of 52, found a prevalence of sarcopenia of 5% in the individuals studied [20]. The prevalence of Sarcopenia found by Abdul Azzis et al., in a study conducted in Malaysia on individuals of ethnic Chinese majority, was substantially higher, 17%. Several factors may have contributed to these frequency differences [21]. One hypothesis is that, as occur with fractures [7, 24, 25], the prevalence of sarcopenia

may vary by country of study. Moreover, other associated factors may also differ in these populations.

In our study, we found some factors associated with low ALMI that were similar to those found in the general population. Low BMI has been associated with sarcopenia in both the general population and studies in people living with HIV [19-22]. Further, an association between increased CRP and osteoporosis, reduced physical performance, and muscle strength has been described in the general population [27-31]. Increased CRP has been associated with a chronic inflammatory state in several studies [32, 33]. This marker appears to have good inflammatory discrimination in patients outside acute illness [34]. A study in Hertfordshire, England, found an association between sarcopenia diagnosed by the EWGSOP criteria and increased CRP in HIV-negative older adults [35]. Both increased CRP and low BMI were associated with low ALMI in multiple regression analyzes in our study.

Low serum levels of ALT were associated with an increased risk of mortality and low ALMI in the NHANES 1999–2006 study [36]. In our study, we also found an association between lower ALT serum levels and low ALMI. Although most ALT is generated by the liver, the skeletal muscle system also participates in its production [36]. Moreover, in NHANES study, the associated with BMI [36]. This factor could somehow contribute to our findings.

In our study, we found no association between low ALMI and disease duration, ART use, Hepatitis B, hepatitis C, alcohol use, illicit drug use, CD4, and viral load. Echeverria et al. also found no association between disease duration, baseline CD4 levels, or baseline viral load and low muscle mass [23]. On the other hand, Aziz et al. found an association between CD4 levels at the time of muscle mass measurement

and sarcopenia [21]. Furthermore, Wasserman et al. found an association between the CD4 nadir and sarcopenia [20].

The association between sarcopenia and osteoporosis is well described in older populations [37, 38]. This association has also been described by a few studies in people living with HIV [22, 23]. In our study, low ALMI was associated with lower t scores in all studied sites (femur neck, total femur, and spine).

The impact of sarcopenia in the adverse outcomes in people living with HIV is not known. In the general population, sarcopenia is associated with an increase in falls, fractures, and mortality. HIV-positive individuals are twice as likely to have vertebral fractures than HIV-negative individuals of the same age [7]. Moreover, the risk factors associated with these fractures in people living with HIV are not fully known [6]. Our study evaluated the association between sarcopenia and spinal morphometric fractures. Approximately two-thirds of the subjects with sarcopenia had at least one vertebral fracture. There was a tendency for individuals with sarcopenia to have two fractures more often than those without sarcopenia.

Our study has some limitations. As it is a cross-sectional study, a possible causal association between sarcopenia and fractures has to be interpreted with caution. Further, the small sample size may have contributed to the paucity of factors associated with sarcopenia. We also did not collect the CD4 nadir value, which appears to be a more reliable marker of the severity of immunodeficiency that HIV-positive subjects have experienced in the past [39]. We also did not evaluate the type of antiretroviral drugs and their association with osteopenia. Some of these medications may have a greater influence on muscle metabolism than others [6]. Only values of CD4 and viral load were withdrawn from medical records. The rest of clinical and social information was self-reported. Our study also has some strengths.

We include individuals with long-term illness and aged 50 years or over. They are a less studied subgroup of people living with HIV. Furthermore, to the best of our knowledge, we are the first to evaluate the association of vertebral morphometric fractures with sarcopenia in HIV-positive subjects.

In conclusion, in our study, approximately one in three subjects had low ALMI, and 1 in 10 subjects had sarcopenia. The factors associated with low muscle mass in the individuals studied were similar to those described in the general population. The frequency of spinal morphometric fractures was substantial in individuals with sarcopenia. Besides, these patients might be at increased risk of multiple fractures. Further studies are needed to clarify this risk and to understand better the association between sarcopenia and fractures in people living with HIV.

Acknowledgments

This study was supported by grants from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, # 440789/2017-6 and # 405729/2018-9).

References

1. Palella FJ Jr. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
2. Fang CT et al. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *QJM* 2007 100:97-105.
3. Collaboration of Observational HIVEREiE, Lewden C, Boueloup V, et al. 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.
4. Hileman CO, Funderburg NT. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 14:93-100; 2017

5. Saúde SdVeSMD. Boletim Epidemiológico HIV / AIDS. Ministério da Saúde - Brazil, Brazil, 2017.
6. Premaor MO, Compston JE. The Hidden Burden of Fractures in People Living With HIV. *JBMR Plus* 2:247-256; 2018.
7. Ilha T et al. HIV and Vertebral Fractures: a Systematic Review and Metanalysis. *Sci Rep* 8:7838; 2018.
8. Hawkins KL et al. Geriatric syndromes: new frontiers in HIV and sarcopenia. *AIDS* 31 Suppl 2:S137-S146; 2017.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO STEPS SURVEILLANCE, Part 3: Training and Practical Guides, Section 3: Guide to physical Measurement, 2008.
10. Global Database on Body Mass Index . WHO, 2004. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?intro Page = intro_3. html. Accessed August 08, 2014.
11. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 239:70-76; 1996.
12. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 37:112-119; 2004.
13. Tatsch E et al. A simple and inexpensive automated technique for measurement of serum nitrite/nitrate. *Clin Biochem* 44:348-350; 2011.
14. Hanasand M, et al. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta* 413:901-906; 2012.
15. Densitometry I-TISfC (2019) 2019 ISCD Official Positions – Adult. ISCD. Accessed September 10, 2019.
16. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. In Series WTR (ed). WHO, Geneva; 1994.
17. Griffith JFG, H. K. (2018) Diagnosis and Classification of Vertebral Fracture. In Bilezikian JP (ed) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 9th Edition. John Wiley & Sons,
18. Cruz-Jentoft AJ et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 48:16-31; 2019.
19. Pinto Neto LF et al. Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. *Braz J Infect Dis* 20:99-102; 2016.
20. Wasserman P, Segal-Maurer S, Rubin DS. High prevalence of low skeletal muscle mass associated with male gender in midlife and older HIV-infected persons despite CD4 cell reconstitution and viral suppression. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 13:145-152; 2014.
21. Abdul Aziz SA et al. Assessment of sarcopenia in virally suppressed HIV-infected Asians receiving treatment. *AIDS* 32:1025-1034; 2018.

22. Buehring B et al. The frequency of low muscle mass and its overlap with low bone mineral density and lipodystrophy in individuals with HIV--a pilot study using DXA total body composition analysis. *J Clin Densitom* 15:224-232; 2012.
23. Echeverria P et al. High Prevalence of Sarcopenia in HIV-Infected Individuals. *Biomed Res Int* 2018:5074923; 2018.
24. Erlandson KM et al. Functional impairment is associated with low bone and muscle mass among persons aging with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 63:209-215; 2013.
25. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, Epidemiology IOFWGo, Quality of L (2012) A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 23:2239-2256; 2012.
26. Ballane G et al. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 28:1531-1542; 2017.
27. Cesari M et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59:242-248; 2004.
28. Arts MH et al. Relationship Between Physical Frailty and Low-Grade Inflammation in Late-Life Depression. *J Am Geriatr Soc* 63:1652-1657; 2015.
29. Ganesan K et al. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J Natl Med Assoc* 97:329-333; 2005.
30. Nakamura K et al. C-reactive protein predicts incident fracture in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu study. *Osteoporos Int* 22:2145-2150; 2011.
31. Ahmadi-Abhari S et al. C-reactive protein and fracture risk: European prospective investigation into Cancer Norfolk Study. *Bone* 56:67-72; 2013.
32. Velissaris D et al. C-Reactive Protein and Frailty in the Elderly: A Literature Review. *J Clin Med Res* 9:461-465; 2017.
33. Tang Y et al. C-reactive protein and ageing. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 44 Suppl 1:9-14; 2017.
34. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-1143; 2002.
35. Westbury LD et al. Relationships Between Markers of Inflammation and Muscle Mass, Strength and Function: Findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Calcif Tissue Int* 102:287-295; 2018.
36. Ruhl CE, Everhart JE. The association of low serum alanine aminotransferase activity with mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 178:1702-1711; 2013.
37. Reginster JY et al. Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 19:31-36; 2016.

38. Edwards MH et al. Osteoporosis and sarcopenia in older age. *Bone* 80:126-130; 2015.
39. Negro E et al. Nadir CD4 T cell count as predictor and high CD4 T cell intrinsic apoptosis as final mechanism of poor CD4 T cell recovery in virologically suppressed HIV-infected patients: clinical implications. *Clin Infect Dis* 50:1300-1308; 2010.

Table 1 - Characteristics of the studied subjects according to the presence or absence of low lean mass.

	Without low ALMI n=59	With low ALMI n=24	p-value
<i>Clinical Parameters</i>			
Age [years (SD)]	57.0 (6.0)	58.9 (7.1)	0.205
Female (%)	42.4	41.7	0.576
Time of diagnosis [years (SD)]	11.2 (6.9)	9.8 (7.5)	0.432
ARV use (%)	83.1	70.8	0.239
Hepatitis B (%)	3.4	0	1.0
Hepatitis C (%)	10.2	12.5	0.714
Comorbidities (%)	28.8	26.1	1.0
Polypharmacy (%)	37.3	50.0	0.330
Previous fracture (%)	27.1	37.5	0.431
Corticosteroid use (%)	27.6	26.1	1.0
Smoking (%)	25.4	37.5	0.295
Alcohol use (%)	35.6	47.1	0.625
Recreational drugs use (%)	18.6	21.7	0.762
Physical activity (%)	29.3	39.1	0.435
Handgrip strength [kg (SD)]	31.6 (13.0)	26.2 (9.6)	0.037
Vertebral morphometric fracture (%)	42.6	47.8	0.803
Multiple vertebral morphometric fracture (2 or more) (%)	16.7	26.1%	0.359
<i>Laboratory Parameters</i>			
Creatinine [mg/dL (SD)]	1.04 (0.3)	1.02 (0.2)	0.773
Calcium [mg/dL (SD)]	9.4 (1.8)	9.7 (1.6)	0.471
Phosphorus [mg/dL (SD)]	4.8 (2.2)	4.2 (0.7)	0.258
ALT [U/L (SD)]	20.7 (9.3)	16.5 (6.3)	0.040
AST [U/L (SD)]	31.4 (11.1)	32.4 (9.2)	0.703
Gamma GT [U/L (SD)]	46.7 (38.5)	50.1 (31.0)	0.450

Alkaline phosphatase [U/L (SD)]	70.1 (31.8)	88.4 (59.5)	0.077
CD4 [cell/mm ³ (SD)]	614.8 (251.9)	554.9 (228.6)	0.309
Viral load [copies/mL (SD)]	289.4 (1542.7)	177.9 (691.8)	0.269
CRP [μ g/mL (SD)]	5.2 (11.4)	18.7 (46.8)	0.058
<i>Oxidative stress parameters</i>			
AOPP [μ mol/L (SD)]	68.8 (27.1)	72.1 (26.7)	0.661
TAC [μ mol/L (SD)]	0.78 (0.1)	0.70 (0.2)	0.076
FRAP [μ mol/L (SD)]	654.2 (397.1)	646.7(381.1)	0.954
Nox [μ mol/L (SD)]	708.7 (604.8)	342.2 (209.5)	0.011
<i>Body composition</i>			
BMI [kg/m ² (SD)]	27.3 (4.0)	22.0 (5.9)	<0.0001
T-score spine	-10.95(1.44)	-1.90 (1.64)	<0.0001
T-score total femur	-0.51 (1.12)	-1.43 (0.99)	0.001
T-score femur neck	-0.88 (1.18)	-1.65 (1.23)	0.012
LMI ^b [kg/m ² (SD)]	17.6 (2.5)	14.5 (1.6)	<0.0001
FMI ^c [kg/m ² (SD)]	16.0 (7.5)	17.2 (10.0)	0.543

Polypharmacy = use of 5 or more medications daily

Comorbidities: at least one of the following asthma, COPD, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, heart failure, hypertension, ischemic heart disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, cancer, diabetes, inflammatory bowel disease.

ALMI= appendicular lean mass/ height². Low ALMI was defined as less than 7.26 kg / m² in men or less than 5.5 kg / m² in women.

LMI^b= lean mass index (LMI: total lean mass/ height²).

FMI^c= fat mass index (FMI: fat mass/ height²).

AST= aspartato aminotransferase / ALT= alanine aminotransferase / CRP = C-reactive protein.

AOPP = *advanced oxidative protein products* / TAC = *total antioxidant capacity*.

FRAP = *ferric reducing oxidant power* / NOx = *nitric oxide*.

BMI = body mass index.

Table 2 - Linear regression model for factors associated with low lean mass in the studied subjects.

	B	SE B	Beta	p-value
<i>Model A</i>				
T-score total femur	-0.144	0.042	-0.380	0.001
ALT	-0.111	0.006	-0.226	0.047
LN CRP	0.105	0.039	0.301	0.009
<i>Model B</i>				
LN CRP	0.093	0.033	0.268	0.007
BMI	-0.062	0.010	-0.616	<0.0001

AST= aspartato aminotransferase / ALT= alanine aminotransferase / LN CRP =LN C-reactive protein.

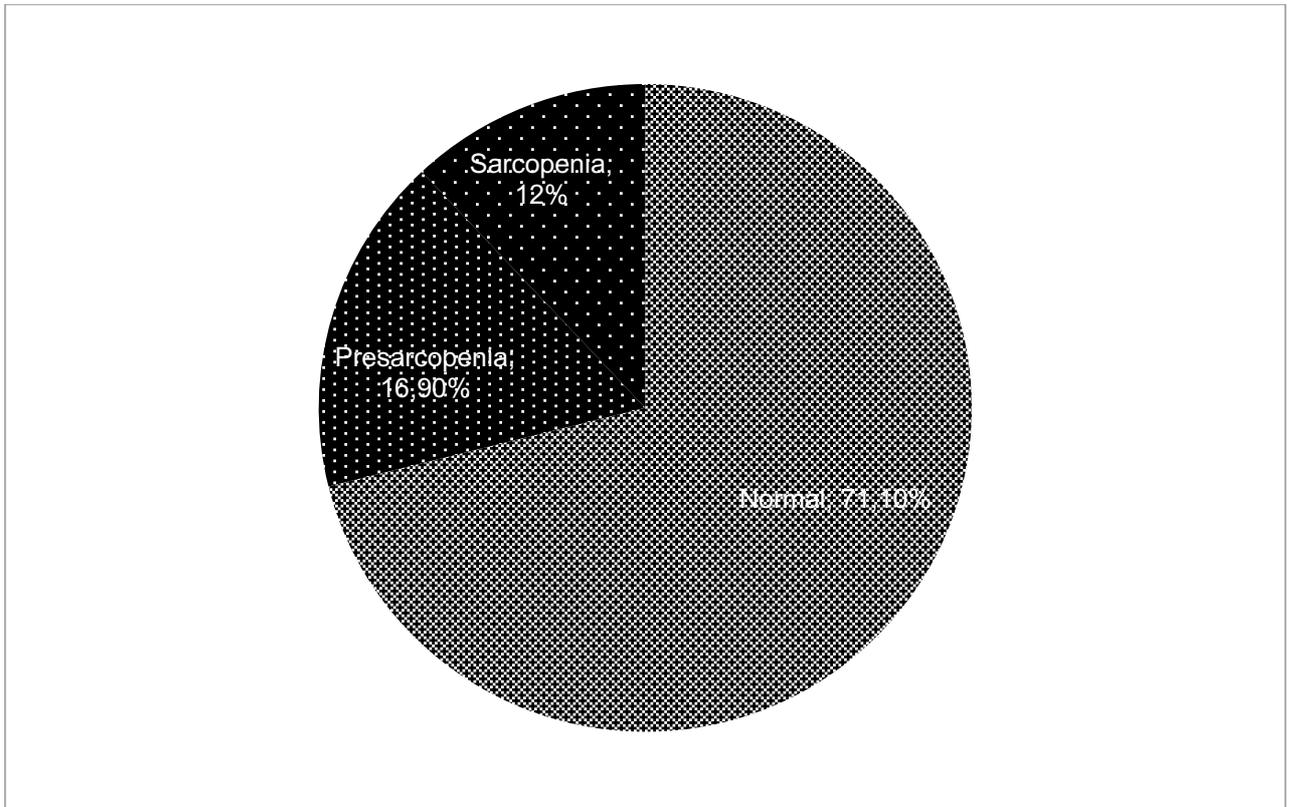
The backwards method of linear regression was used. All variables with p-value less than 0.1 were included in the model. As the BMI and t score variables presented collinearity, they were included separately in two model rounds.

Variables included in model A: LN NOx, CAT, Total femur T-score, ALT, Alkaline Phosphatase, LN CRP.

Variables included in model B: LN NOx, CAT, BMI, ALT, Alkaline Phosphatase, LN CRP.

Intercept (B), standard error of intercept (SE B), Beta = gradient.

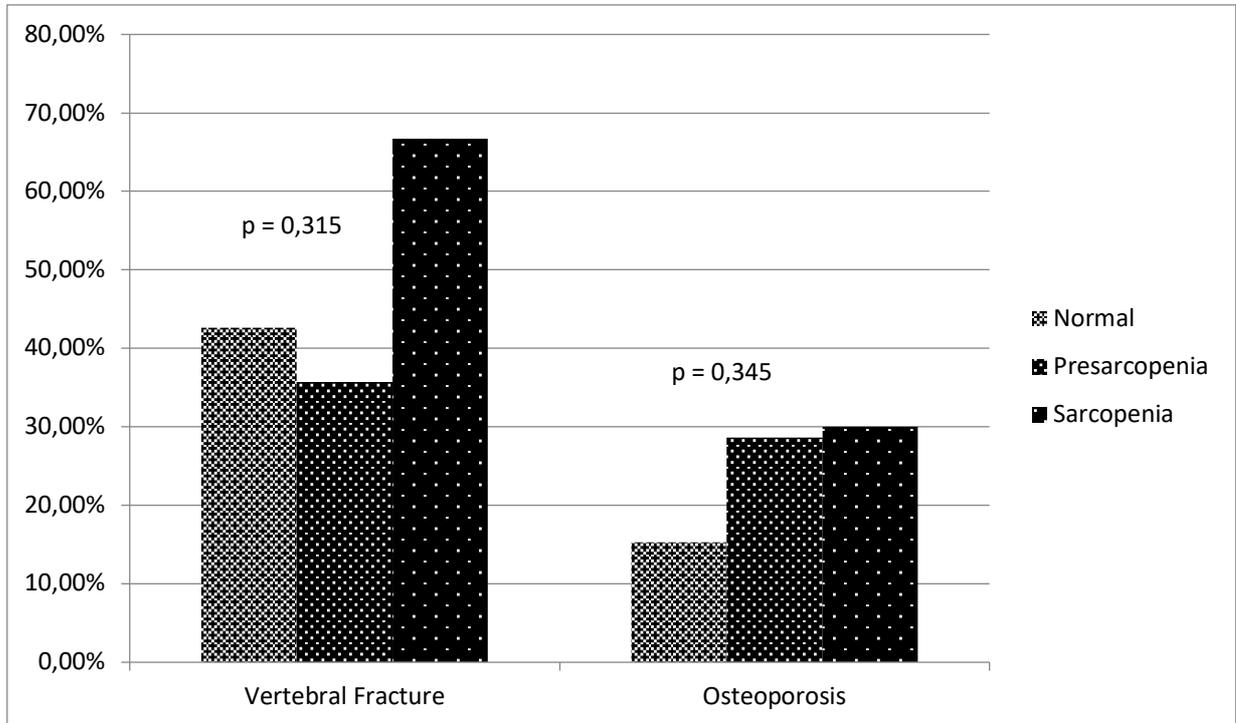
Figure 1 - Frequency of subjects with presarcopenia and sarcopenia.



Presarcopenia definition = ALMI less than 7.26 kg/m² in men and less than 5.5 kg/m² women without decrease in strength.

Sarcopenia definition = ALMI less than 7.26 kg/m² in men and less than 5.5 kg/m² women with decrease in handgrip strength (men: <30kg; women: <20kg).

Figure 2 - Frequency of subjects with morphometric vertebral fractures and osteoporosis in subjects with presarcopenia and sarcopenia.



Presarcopenia definition = ALMI less than 7.26 kg/m² in men and less than 5.5 kg/m² women without decrease in strength.

Sarcopenia definition = ALMI less than 7.26 kg/m² in men and less than 5.5 kg/m² women with decrease in handgrip strength (men: <30kg; women: <20kg).

6 DISCUSSÃO

Embora, mais comumente associada aos idosos, a sarcopenia não é diagnosticada apenas nessa população e pode ocorrer entre aqueles indivíduos vulneráveis por condições crônicas, incluindo doença cardiovascular, insuficiência renal, câncer, osteoporose e síndrome metabólica.

O sucesso da terapia antirretroviral combinada reduziu significativamente as mortes relacionadas à SIDA, levando a um número crescente de pessoas infectadas pelo HIV com mais de 50 anos de idade no mundo. Estudos recentes mostram um aumento do risco de morte por doenças associadas à idade avançada, como doença cardiovascular, insuficiência hepática e osteoporose nas PVHIV, em comparação com indivíduos não infectados pelo vírus.

Além disso, foi relatado que problemas como a fragilidade ocorrem prematuramente entre adultos jovens infectados pelo HIV, em comparação com as pessoas não infectadas. Embora se saiba que a sarcopenia precede a fragilidade, poucos estudos atualmente avaliaram a sarcopenia na população infectada pelo vírus. Além dos fatores de risco estabelecidos para a sarcopenia, a perda de massa muscular esquelética entre PVHIV também pode estar relacionada à toxicidade mitocondrial mediada pela terapia, que tem sido associada com o comprometimento funcional e aumento da mortalidade (AZIZ et al., 2018).

Nesse grupo de pessoas já é conhecido que ocorre uma ativação persistente da resposta imune, mesmo com a supressão viral, deixando os pacientes em um estado de inflamação crônica (HAWKINS, 2017) e, também, ocorre desequilíbrio no estado oxidativo por aumento na produção de radicais livres (SINGH & PAI, 2014). Especialistas acreditam que esses fatores seriam um dos principais relacionados com o “envelhecimento precoce” visto nesses pacientes (DEEKS, 2011, p. 142).

Mudanças na composição corporal resultantes da infecção pelo HIV e complicações do uso da TARV imitam as do envelhecimento normal, com achados comuns de baixa massa corporal magra, acúmulo de tecido adiposo visceral e perda de DMO (ERLANDSON et al., 2013).

Estudos existentes relataram uma prevalência de 5% - 24% de sarcopenia entre as populações infectadas pelo HIV, mas esses estudos envolveram um pequeno número de indivíduos com diferentes status de tratamento e definições de sarcopenia (AZIZ et al., 2018, p. 1026). Dada a relação entre perda de peso e

função imunológica, o possível declínio imunológico seria mais prejudicial para pacientes "sarcopênicos" do que "não-sarcopênicos", levando a uma atrofia adicional nos pacientes portadores de HIV (FARINATTI, 2017).

No nosso estudo, constatamos uma prevalência substancial de pré-sarcopenia e sarcopenia nos indivíduos que possuíam osteoporose (quase 30% dos pacientes), tanto em pessoas do sexo masculino como do sexo feminino, com uma média de idade semelhante ao de outros estudos.

Foi incluído na pesquisa pessoas com infecção pelos vírus da Hepatite B e / ou C, que utilizaram corticosteroides, usuários de drogas ilícitas, álcool e tabagistas. Estas são condições que podem estar relacionadas também com a ocorrência mais precoce de osteoporose e sarcopenia.

Nossos resultados mostram que um número significativo de pacientes que seguem acompanhamento nos serviços de Infectologia de Santa Maria apresenta condições relacionadas ao "envelhecimento precoce", mesmo com a maioria dos incluídos apresentarem carga viral indetectável. Isso evidencia que mesmo com o tratamento regular esses pacientes mantêm os fatores de risco para o desenvolvimento de outras doenças crônicas.

Outro dado importante na nossa população é o valor da contagem de células CD4, com a maioria dos participantes tendo resultados maiores que 200 células/ μ l. Isso mostra que a ocorrência de osteoporose e sarcopenia acontece mesmo em pessoas não estando com imunossupressão grave, sendo independente da contagem de células CD4 o aparecimento das doenças na nossa amostra (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A taxa de declínio do músculo esquelético relacionado à idade em PVHIV é outra característica que ainda permanece obscura. Ao contrário dos idosos, a sarcopenia nesses pacientes se desenvolve mais precocemente devido a um constante estado de infecção e uso prolongado de TARV, cujos efeitos adversos contribuem para um perfil pró-inflamatório sistêmico crônico adicional e, portanto, para o envelhecimento do sistema imunológico. Essa maior produção de citocinas pró-inflamatórias e, em consequência, maior estresse oxidativo reduzem a síntese proteica, comprometendo os processos musculares anabólicos. Devido a isso, a perda de massa muscular tipicamente observada ao longo do envelhecimento é provavelmente mais acelerada do que em indivíduos saudáveis (FARINATTI, 2017).

Realizamos a dosagem de marcadores de estresse oxidativo, algo já comprovado em estudos como estando relacionado na patologia da osteoporose e estando presente nos pacientes com infecção pelo vírus HIV (HUANG et al. 2015). Nossos resultados não mostraram valores significativos, provavelmente devido ao “n” pequeno, sendo esta uma limitação do trabalho.

Ao analisar os resultados do PCR, marcador de atividade inflamatória, com ALMI, foi constatado uma associação com baixa ALMI nestes indivíduos com HIV da amostra, resultado compatível com os de outros estudos. Também, o T-escore de fêmur total e o IMC mantiverem uma associação com uma baixa ALMI.

Achados divulgados no estudo de Aziz et al. (2018) destacam que as mudanças na massa e função muscular podem ter um início de idade mais jovem entre as PVHIV, apesar da doença estar bem controlada. Isso justifica a triagem e intervenções precoces para evitar deterioração da saúde

No estudo de Erlandson et al. (2013), ao considerar todos os sujeitos da pesquisa e ajustar o status funcional, idade, sexo e tempo desde o diagnóstico de HIV, um menor IMC (OR 1,7, 95% CI 1,2, 2,2, $p < 0,001$), tabagismo ou uso de álcool, ou ainda classe da TARV, foram associados com aumento da chance de possuir uma baixa massa muscular.

Osteopenia ou osteoporose foi mais comum entre os indivíduos com baixa função: 20 com baixa função (67%) tiveram osteopenia ou osteoporose na coluna lombar em comparação com 18 (38%) no grupo com alta função ($p = 0,02$); 19 pessoas com baixa função (68%) apresentaram osteopenia ou osteoporose no quadril, em comparação com 16 (33%) no grupo com alta função ($p = 0,01$). Baixa densidade mineral óssea e escore T, tanto na coluna como na coluna lombar, foram associados a maiores chances de o indivíduo ter uma baixa função (ERLANDSON et al., 2013).

A frequência de baixa massa muscular foi alta no estudo de Erlandson et al. (2013), considerando a idade relativamente jovem (média de 52 anos) da coorte, sendo semelhante ao que é comumente relatado entre pessoas de 10 a 25 anos mais velhas em vista dos participantes do estudo.

Um estudo recente mostrou que PVHIV com idade de 59 ± 7 anos teriam risco, aproximadamente, cinco vezes maior (IC 95%: 1,34-18,23) para sarcopenia, em comparação com controles 10 anos mais velhos (FARINATTI, 2017).

Publicações atuais destacaram a importância de medir a qualidade muscular e não apenas a massa muscular ou o desempenho. No estudo de Aziz et al. (2018), os infectados pelo HIV mostraram menores tendências de qualidade e força muscular, em comparação com os não-infectados, sugerindo um declínio mais rápido desses parâmetros entre aqueles com a infecção. A associação observada entre sarcopenia e o uso da TARV sugere a influência potencial dos antirretrovirais conhecidos por causar lipoatrofia, toxicidade mitocondrial e apoptose de adipócitos. Nesse estudo, foi evidenciado que a sarcopenia é mais prevalente em PVHIV, com idade acima de 50 anos, em comparação com a idade e indivíduos não infectados por HIV, etnicamente pareados.

7 CONCLUSÃO

Nosso estudo possui importância para a realidade atual das PVHIV por apresentar que existe uma alta prevalência de diagnósticos de osteoporose, osteopenia, pré-sarcopenia e sarcopenia nessa população, na cidade de Santa Maria.

De acordo com os resultados encontrados, torna-se necessário entrar na rotina clínica de atendimento desses pacientes, particularmente, entre os indivíduos de meia-idade investigar da presença de fragilidade óssea e de perda muscular, uma vez que a sarcopenia mostrou uma alta prevalência nos indivíduos que possuíam osteoporose.

A detecção de sarcopenia no início de seu curso e a intervenção apropriada com uma combinação de terapias nutricionais além de atividade física podem prevenir, potencialmente, a perda de independência física entre esses indivíduos, segundo estudos.

Medidas de prevenção e, também, de tratamento devem entrar na rotina de atendimento dessa população, uma vez que a ocorrência de quedas e fraturas ósseas levam a uma piora significativa na qualidade de vida. A detecção precoce e a adoção de estratégias para combater a sarcopenia são, portanto, primordiais, uma vez que em PVHIV a perda muscular pode avançar rapidamente para caquexia devido às infecções oportunistas e comorbidades.

REFERÊNCIAS

AZIZ, S. A. A. et al. Assessment of sarcopenia in virally suppressed HIV-infected Asians receiving treatment. **AIDS**, 32:1025-1034; 2018.

APPAY V., SAUCE D. Immune activation and Inflammation in HIV-infection: causes and consequences. **Journal of Pathology**, 2008.

BANO, G. et al. **Inflammation and sarcopenia**: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 2017.

BUEHRING, B. et al. The frequency of low muscle mass and its overlap with low bone mineral density and lipodystrophy in individuals with HIV--a pilot study using DXA total body composition analysis. **J Clin Densitom**, 15:224-232, 2012.

BENZIE, I. F.; STRAIN, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. **Anal Biochem**, 1996, 239:70-76.

CAN, B. et al. Serum markers of inflammation and oxidative stress in sarcopenia. **Aging Clinical and Experimental Research**, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, HIV MEDICINE ASSOCIATION OF THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. **Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV**, AIDS info, 2018.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age Ageing**, 48:16-31, 2019.

DHHS PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV**, AIDS info, 2018.

DEEKS, A. G. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence and Aging. **Annual Reviews of Medicine**, 2011.

ECHEVERRIA, P. et al. High Prevalence of Sarcopenia in HIV-Infected Individuals. **Biomed Res Int**, 2018:5074923.

EREL, O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. **Clin Biochem**, 37:112-119, 2004.

ERLANDSON, K. M. et al. Functional impairment is associated with low bone and muscle mass among persons aging with HIV infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 63:209-215; 2013.

FARINATTI, P. et al. A simple model to identify risk for sarcopenia and physical disability in HIV-infected patients. **Journal of Strength and Conditioning Research**, 2017.

FREITAS, P. et al. Assessment of body fat composition disturbances by bio impedance analysis in HIV-infected adults. **Journal of Endocrinological Investigation**, 2011.

FRIEDEWALD W. T., LEVY R. I., FREDRICKSON D. S., Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, 1972.

GEDMINTAS, L. et al. Factors associated with fractures in HIV-infected persons: which factors matter? **Osteoporosis International**, 2016.

HANASAND, M. et al. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. **Clin Chim Acta**, 413:901-906, 2012.

HAWKINS, K. L., et al. Abdominal obesity, sarcopenia, and osteoporosis are associated with frailty in men living with and without HIV. **AIDS**, 2018.

_____ et al. Geriatric syndromes: new frontiers in HIV and sarcopenia. **AIDS**, 31 Suppl 2: S137-S146, 2017.

HILEMAN, C. O.; FUNDERBURG, N. T. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV. **Curr HIV/AIDS Rep**, 14:93-100, 2017.

HUANG, C. et al. Protein Phosphatase 2A Mediates Oxidative Stress Induced Apoptosis in Osteoblasts. Hindawi Publishing Corporation, **Mediators of Inflammation**. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/80426>. 2015.

HUBBARD R. E., et al. Frailty, Body Mass Index, and Abdominal Obesity in Older People. **The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, 2010.

IVANOV, A.V. et al. Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2016.

ISCD. **Official Positions 2013**. Disponível em: <http://abrasso.org.br/boletins/posicao_oficial_2013_adulto_pediatico.pdf>. Acesso em: 13 dez. 2018.

MATOVU, F. K. et al. Bone health and HIV in resource-limited settings: a scoping review. **Current Opinion**, 2016.

MARTY E., et al. **Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease**. Bone, 2017.

MARZETTI, E. et al. Sarcopenia: an overview. **Aging Clinical and Experimental Research**, 2017.

MELO, M. C. et al. Sobrevida de pacientes com aids e associações com escolaridade e raça/cor da pele no Sul e Sudeste do Brasil: estudo de coorte, 1998-1999. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 2019

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/brasil-mais-do-que-dobra-o-tempo-de-sobrevida-de-pessoas-com-aids>>. Acesso em: 04 de jun. 2019.

PINTO NETO, L. F. D. S. et al. Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 2016. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico HIV / AIDS**, Ministério da Saúde, 2017.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**, Ministério da Saúde, 2018.

SERRANO-VILLAR, S. et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. **HIV Medicine**, 15, 40–4, 2014.

SINGH, G.; PAI, R. S. Dawn of antioxidants and immune modulators to stop HIV-progression and boost the immune system in HIV/AIDS patients: An updated comprehensive and critical review. **Pharmacological Reports**, 2014.

SU, Y. et al. Sarcopenia Prevalence and Risk Factors among Japanese Community Dwelling Older Adults Living in a Snow-Covered City According to EWGSOP2. **Journal of Clinical Medicine**, 2019.

TATSCH, E. et al. A simple and inexpensive automated technique for measurement of serum nitrite/nitrate. **Clin Biochem**, 44:348-350, 2011.

TSEKOURA, M. et al. Sarcopenia and Its Impact on Quality of Life. **Genetics and Neurodegeneration**, 2017.

WALLET, M. A. et al. Increased inflammation but similar physical composition and function in older-aged, HIV-1 infected subjects. **BMC Immunology**, 2015.

WANDELER, G. et al. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. **Current Opinion**, 2016.

WASSERMAN, P. et al. High prevalence of low skeletal muscle mass associated with male gender in midlife and older HIV-infected persons despite cd4 cell reconstitution and viral suppression. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care**, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis**. Report of a WHO Study Group. In Series WTR (ed). WHO, Geneva; 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Body mass index – BMI**. Available from: <<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>>. Accessed: 30 july. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO STEPS SURVEILLANCE, Part 3: Training and Practical Guides, Section 3: **Guide to physical Measurement**, 2008.

VISHWANATH A. et al. Role of high-sensitivity C-reactive protein measurements in HIV patients. **Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS**, 2016.

VON HAEHLING, S. et al. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, 2010.

ANEXO A – QUESTIONÁRIO**Identificação**

Nome: _____

Idade: _____ Data Nascimento: ____/____/____ Estado civil: _____

Número de filhos _____ Profissão: _____

Telefone: _____

Endereço: _____ Data: _____

____/____/____ SAME _____

Dados Clínicos

Tempo de diagnóstico: _____

CD4: _____ Carga viral: _____ Data do exame _____

Terapia ARV S() N()

Qual? _____

Queixas principais: _____

Doenças associadas:

 Hepatite C Hepatite B Osteoporose Hipogonadismo Diabetes em uso de insulina Diabetes sem uso de insulina Câncer Cardiopatia –

Qual? _____

 Outras.

Quais? _____

História familiar: _____

Você está com alguma doença agora?

 Não

Sim, estou

com: _____

Quais as doenças que você já teve?

Você já quebrou algum dos ossos abaixo:

Clavícula

Ombro ou antebraço

Coluna ou vértebras

Costelas

Quadril ou fêmur

Tornozelo

Coxa

Tornozelo

Você sente dores nas costas frequentemente?

Sim, atrás do pescoço (cervical)

Sim, no meio das costas (torácica)

Sim, na parte de baixo das costas (lombar)

Você está tomando alguma medicação:

S() N()

Qual? _____

Por quanto

tempo? _____

Você já fez uso de corticoides?

S() N()

Qual? _____

Por quanto

tempo? _____

História Social

Você pratica alguma atividade física:

Sim, pratico. Qual? _____ Quantas vezes por semana: _____

Não pratico.

Você fuma?

Sim, eu fumo todos os dias.

Sim, eu fumo alguns dias

Não, eu não fumo

Em média, quantas doses de bebida alcoólica você bebe por semana?
(Uma dose é uma latinha ou meia garrafa de cerveja, um copo de vinho, uma batidinha, um martelinho ou equivalente em vodka, whisky, tequila, etc...)

- Nenhum (zero)
- Menos de 7 por semana
- Entre 7 a 13 por semana
- Entre 14 a 20 por semana
- Mais de 21 por semana

Você já utilizou ou utiliza algum tipo de droga?

- Sim, mas só experimentei.
- Sim, por algum tempo, mas não utilizo mais.
- Sim, utilizo.
- Não, nunca utilizei.

Avaliação Antropométrica

Peso atual (kg): _____ Altura (m): _____

Força de preensão palmar _____