

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

Thales Augusto de Santa Helena Ilha

**FRATURA VERTEBRAL E HIV: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Santa Maria, RS, Brasil
2017**

Thales Augusto de Santa Helena Ilha

**FRATURA VERTEBRAL E HIV: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Área de Concentração em Farmacologia dos Processos Oxidativos, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) Tamires, como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Farmacologia**

Orientadora: Profa. Dra. Melissa Orlandin Premaor

**Santa Maria, RS, Brasil
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Ilha, Thales Augusto de Santa Helena Ilha
FRATURA VERTEBRAL E HIV: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE / Thales Augusto de Santa Helena Ilha Ilha.-
2017.

64 p.; 30 cm

Orientadora: Melissa Orlandin Premaor Premaor
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia, RS, 2017

1. Fratura Vertebral 2. HIV 3. Osteoporose 4.
Metanálise I. Premaor, Melissa Orlandin Premaor II.
Título.

Thales Augusto de Santa Helena Ilha

FRATURA VERTEBRAL E HIV: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Área de Concentração em Farmacologia dos Processos Oxidativos, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Farmacologia**

Aprovado em 14 de Agosto de 2017:

Melissa Orlandin Premaor, Dr.^a (UFSM)
(Presidenta/Orientadora)

Carlos Fernando de Mello, Dr.(UFSM)
(Examinador)

Ticiania Costa Rodrigues, Dr.^a. (UFRGS)
(Examinadora)

Santa Maria, RS
2017.

DEDICATÓRIA

A toda minha família, em especial minha mãe Elaine, meu pai Luis Augusto, meus irmãos Camilo e Fabrício, meus primos Gustavo e Guilherme, minha madrinha Rejane, minhas avós Aracy e Clélia, meu sobrinho Gabriel, minha afilhada Laura, minha namorada Kellen. Dedico também aos meus avôs Anélio e Euclides que de outro plano espiritual me assistem com carinho.

AGRADECIMENTOS

A concretização deste trabalho ocorreu, principalmente pelo auxílio, compreensão e dedicação de várias pessoas. Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão deste estudo e, de uma maneira especial, agradeço:

- a minha orientadora Melissa Premaor pela oportunidade concedida e pela confiança em mim depositada; pelas horas de orientação e dedicação que, incansavelmente, me forneceu; as palavras que, intencionais ou não, me motivaram a pesquisar com mais afinco e acreditar ainda mais no nosso trabalho;
 - a professora Juliet Compston por ter aceitado participar na realização do nosso trabalho; por ter se envolvido desde a elaboração do projeto até a submissão do manuscrito, com suas brilhantes sugestões e correções.
 - ao José Mainarde por todas as suas orientações, ajuda e paciência na realização do nosso trabalho;
 - ao professor Fábio Comin por todas as suas orientações e ensinamentos;
 - à Rafaela por sua participação na realização do nosso estudo;
 - a todo nosso grupo de pesquisa, em especial a Ana Elise e a Tamires, pela ajuda na realização do nosso trabalho;
 - ao Laboratório LabClin, por toda ajuda e disponibilidade a mim oferecida, em especial ao professor Guilherme Bochi pelas suas orientações e paciência;
 - a minha namorada Kellen, pelo amor, carinho, amizade e compreensão.
 - a minha mãe por me incentivar e ensinar sempre questões acadêmicas e didáticas;
 - ao meu amigo Zilmar por me reorientar na direção dos meus sonhos;
 - aos amigos da equipe “Salinha”, em especial a Paulo Simões, Milton Simões, Vera Nunes, Zilmar e Arnaldo, que há alguns anos acreditaram em mim e fizeram com que hoje eu esteja onde um dia sonhei em estar: graduando em Medicina e concluindo o Mestrado.
 - ao amigo Eduardo Ramos, por há muitos anos ter me despertado o interesse na pesquisa;
 - aos meus colegas na Medicina, em especial Thais Nunes, pela força, amizade e coleguismo, permitindo que eu me ausentasse do hospital para assistir as aulas do mestrado;
- Enfim a todos àqueles que fazem parte da minha vida e que são essenciais para minha evolução como ser humano.

“ Se não houver frutos,
valeu a beleza das flores;
se não houver flores,
valeu a sombra das folhas;
se não houver folhas,
valeu a intenção da
semente”.

(Henfil)

RESUMO

FRATURA VERTEBRAL E HIV: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

AUTOR: Thales Augusto de Santa Helena Ilha

ORIENTADORA: Melissa Orlandin Premaor

A expectativa de vida dos indivíduos infectados pelo HIV aumentou com o advento da terapia antirretroviral. Conseqüentemente, comorbidades incomuns nessa população começaram a surgir, sendo o ósseo um dos sistemas afetados. A fratura vertebral é um sinal de redução na qualidade óssea e uma característica da osteoporose. O presente estudo teve como objetivo avaliar a frequência de fratura vertebral em homens e mulheres infectados pelo HIV, com idade superior a 18 anos. Foi realizada uma revisão sistemática a partir de ensaios clínicos randomizados (RCTs), estudos de coorte, estudos transversais e estudos de caso-controle. O protocolo de estudo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número CRD42016048702. Foram incluídos estudos independente da forma de avaliação das fraturas vertebrais: clínicas ou morfométricas. A estratégia de busca incluiu os seguintes descritores: "Spinal Fractures"; "Fractures, Bone"; "HIV"; "Acquired Immunodeficiency Syndrome"; and "Anti-Retroviral Agents" nos bancos de dados PubMed, BIREME, EMBASE e a Cochrane Library. Além disso, alguns estudos foram selecionados a partir das referências dos artigos incluídos. Estudos escritos em qualquer idioma e sem limites de data de publicação foram aceitos. Dois pesquisadores realizaram de forma independente a seleção dos estudos e a extração dos dados. Posteriormente, os resultados obtidos foram discutidos e acordados entre ambos. No total, 488 estudos foram encontrados, dos quais 90 foram excluídos por serem duplicados. Após triagem por títulos e resumos, 53 estudos permaneceram. Desses, 28 foram excluídos por falta de desfecho, delineamento inadequado e publicação redundante. Um total de 85,411 indivíduos HIV positivos foram identificados em 26 estudos. A metanálise da prevalência de fraturas vertebrais incluiu 14 estudos com 10.593 indivíduos. A prevalência foi de 12.7% (IC 5.6% a 26.4%). Ao serem avaliada separadamente as fraturas vertebrais clínicas (n = 5) e as morfométricas (n = 9), a prevalência foi de 3.9% (IC 95%: 0.9 a 15.8) e 21,1% (CI 14,1% a 30.4%), respectivamente. A metanálise de incidência de fraturas vertebrais incluiu 10 estudos, com 430589 indivíduos. A incidência foi de 0.8 (IC 95%: 0.4 a 1.8) por 1000 pessoas-ano. Nenhum estudo de incidência avaliou fraturas morfométricas. Em 9 estudos, 56117 indivíduos infectados pelo HIV foram comparados com 5171132 controles não infectados. Os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram odds ratio de 2.3 (IC 95%: 1.37 a 3.85) quando comparados aos não infectados. Não foram encontradas associações entre idade e sexo com prevalência de fratura vertebral no HIV. Concluindo, indivíduos infectados pelo HIV apresentam uma frequência elevada de fraturas vertebrais morfométricas. Esses indivíduos ainda possuem maior chance de fraturas vertebrais quando comparados a pessoas HIV negativas.

Palavras-chave: “Fratura vertebral”, “HIV”, “metanálise”, “osteoporose”.

ABSTRACT

HIV AND VERTEBRAL FRACTURES: A SYSTEMATIC REVIEW AND METANALYSIS

AUTHOR: Thales Augusto de Santa Helena Ilha

SUPERVISOR: Melissa Orlandin Premaor

The survival of HIV-infected patients has increased with the advent of antiretroviral therapy. Consequently, comorbidities uncommon in these population emerged and the skeleton is one of systems affected. Vertebral fracture is a sign of reduction in bone quality and a hallmark of osteoporosis. This study aims to assess the frequency of spine fractures in HIV-positive men and women aged over 18 years. We performed a systematic review of randomized controlled trials (RCTs), cohort studies, cross-sectional studies, and case-control studies. The study protocol is registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the number CRD42016048702. Studies that have evaluated either morphometric or clinical vertebral fracture were included. The search strategy included the following descriptors: "Spinal Fractures"; "Fractures, Bone"; "HIV"; "Acquired Immunodeficiency Syndrome"; and "Anti-Retroviral Agents" in the databases PubMed, BIREME, EMBASE, and the Cochrane Library. Additionally, some studies were selected from the reference lists of the included articles. We considered studies written in any language and with no publication date limits. Two protocol members independently performed the selection of the studies. Also, two research members also performed the data extraction, separately. Afterward, it was discussed and agreed between both. In total 488 studies were found, of which 90 were excluded due overlap. After the title and abstracts screening, 53 studies remained. Of these, 28 were excluded due to lack of outcome, study design, and redundant publication. A total of 102.744 individuals HIV positive were identified at 26 studies. The metanalysis of the prevalence of vertebral fractures included 14 studies with 10.593 subjects. The prevalence was 12.7% (CI 5.6% to 26.4%). Besides, when we evaluated independently clinical vertebral fracture (n = 5) and morphometric vertebral fracture (n=9), the prevalence was 3.9% (95%CI 0.9% to 15.8%) and 21,1% (95%CI 14,1% to 30.4%) respectively. The metanalysis of the incidence of vertebral fractures included 10 studies with 430589 individuals. The incidence was 0.8 (95% CI 0.4 to 1.8) per 1000 person-years. There was no study of incidence evaluating morphometric fractures. In 9 studies, 56117 HIV-infected patients were compared with 5171132 HIV-uninfected controls. The HIV-infected patients had an odds ratio of 2.3 (95% CI 1.37 to 3.85) when compared with HIV-uninfected patients. We did not find association between age and gender and prevalence of vertebral fracture in HIV. In conclusion, the frequency of morphometric vertebral fractures is high in HIV-subjects. Moreover, HIV-positive subjects had a higher chance of vertebral fractures when compared with HIV-negative subjects.

Keywords: "spine fracture", "HIV", "meta-analysis", "osteoporosis".

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Studies characteristics.....	47
Tabela 2- Quality assessment of included studies.....	48
Tabela 3- Details of Incidence Vertebral Fracture by Cohort.....	48
Tabela 4- There was no association between age and gender and the prevalence of vertebral fractures.....	48
Table 5 - Quality assessment, by Crombie's items, of included cross-sectional studies.....	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência de fraturas vertebrais morfométricas por idade e país em mulheres.....	21
Figura 2 - Ilustração da mudança na distribuição das forças aplicadas sobre as vértebras com a degeneração discal.....	22
Figura 3 - Medida do ângulo de curvatura realizada por Roux et al (2016).....	23
Figura 4 - Retirada de Genant <i>etal</i> 1993.....	26
Figura 5 - Exemplo da marcação dos 6 pontos no corpo vertebral	27
Figura 1 do artigo - PRISMA 2009 Flow Diagram of the studies included in the review	49
Figura 2 do artigo - Forest plot of the prevalence of vertebral fractures in HIV-positive subjects.....	50
Figure 3 do artigo - Forest plot of the odds ratio of vertebral fractures in HIV-positive subjects.....	51
Figure 4 do artigo - Funnel plot of meta-analysis of the prevalence of vertebral fractures in HIV-positive subjects.....	51
Figure 5 do artigo - Funnel plot of meta-analysis of the odds ratio of vertebral fractures in HIV-positive subjects.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CT	Tomografia Computadorizada
CTx	Telopectídeo Terminal C de Colágeno
DMO	Densidade Mineral Óssea
DEXA	Absortometria de Raios X de Dupla Energia
EUA	Estados Unidos da América
FRAX	Fracture RiskAssessment Tool
HIV	Human Deficiency Syndrome
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
IMC	Índice de Massa Corpórea
NO	Óxido Nítrico
NOF	National Osteoporosis Foundation
OMS	Organização Mundial da Saúde
RS	Rio Grande do Sul
TARV	Terapia Antirretroviral
TRAP	Fosfatase Ácido Tartarato Resistente
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
VOS	European Vertebral Osteoporosis Study
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	OBJETIVOS	15
1.1.1	Objetivo Geral	15
1.1.2	Objetivos Específicos	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	OSTEOPOROSE	16
2.2	ALTERAÇÕES ÓSSEAS NO HIV	17
2.3	FRATURAS VERTEBRAIS	20
2.4	A BIOMECÂNICA DA FRATURA VERTEBRAL	23
2.5	A DEFINIÇÃO E A AVALIAÇÃO DAS FRATURAS VERTEBRAIS	25
2.5.1	Método semiquantitativo	26
2.5.2	Avaliação quantitativa ou morfométrica	27
2.6	PROBLEMAS NA IDENTIFICAÇÃO DAS FRATURAS VERTEBRAIS	29
3	MÉTODOS	29
3.1	DELINEAMENTO E TIPOS DE ESTUDOS INCLUÍDOS	29
3.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA	30
3.3	POPULAÇÃO ESTUDADA	30
3.4	INTERVENÇÃO E EXPOSIÇÃO	30
3.5	COMPARAÇÃO E CONTROLE	30
3.6	DESFECHO	30
3.7	PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS E DO RISCO DE VIÉS	30
3.8	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS E DO RISCO DE VIÉS	31
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
5.	ARTIGO – HIV AND VERTEBRAL FRACTURES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	33
6.	CONCLUSÕES	53
	REFERÊNCIAS	54
	ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	58
	ANEXO B – REGISTRO DO PROJETO NO PROSPERO	59
	ANEXO C – PRISMA 2009 CHECKLIST	63

1. INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foram descritos no início dos anos 80. E o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresentava, usualmente, uma evolução típica. A infecção primária era caracterizada por uma resposta imune celular e humoral contra o vírus, sendo seguida por um período prolongado de latência clínica – em que o paciente permanecia praticamente assintomático - e posteriormente pelo surgimento dos sinais e sintomas clínicos da doença. O tempo médio do surgimento clínico da doença e óbito do paciente girava em torno de dois anos (PANTALEO, 1993). No entanto, com o surgimento da terapia antirretroviral (TARV), no meio da década de 90, houve um declínio na mortalidade e na morbidade desses pacientes, principalmente pela coinfeção de patógenos oportunistas, freqüentes nessa população até então, como o Cytomegalovírus, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium* (PALELLA, 1998).

Concomitante ao aumento da expectativa de vida com o uso da TARV, os pacientes infectados pelo HIV começaram a apresentar maior incidência de doenças antes não relacionadas à AIDS. Muitas dessas comorbidades, frequentes em pessoas de idade mais avançada, surgem de maneira precoce em indivíduos infectado pelo HIV (ABERG, 2014). Dentre os órgãos afetados, um dos principais é o osso. Reduções na densidade mineral óssea (DMO) e na massa óssea são reportadas em pacientes infectados pelo HIV independente de sexo e idade (BROWN, 2006).

As razões que levam a reduções na DMO parecem ser multifatoriais. Assim como na população em geral, fatores relacionados ao estilo de vida - como o tabagismo, ingestão de álcool, sedentarismo, uso de opiáceos ou má nutrição -, a presença de comorbidades (hipogonadismo, deficiência de vitamina D, disfunção tireoideana) e certas terapias medicamentosas (usos prolongado de corticóides ou agentes antiepiléticos) demonstram importante papel entre as principais causadas da alteração óssea (COMPSTON, 2014). Além disso, a própria infecção por si só do vírus HIV e o uso da TARV são apontadas como causadores da desmineralização óssea (WALKER-BONE, 2012). Ainda, dentre os fármacos utilizados no tratamento do HIV, variações no grau de comprometimento ósseo são relatados quando comparados diferentes tipos de terapias antirretrovirais (WALKER-BONE, 2012). Dessa forma, tanto o tempo de infecção com HIV, como o tipo e a duração da terapia repercutem na redução da DMO dos pacientes.

O impacto da redução da DMO na prática clínica se dá através do aumento na incidência de osteopenia, osteoporose e risco de fraturas, recentemente observadas elevadas

em pacientes HIV em relação à população geral (WARRINER, 2014). Em um estudo longitudinal, Bonjoch *et al* (2010) encontraram uma forte incidência de baixa DMO em pacientes infectados por longo período pelo HIV e em uso prolongado de TARV. Cerca de 75% dos pacientes apresentaram algum grau de redução na DMO e aproximadamente 30% já apresentavam osteoporose. Em meta-análise realizada a partir de estudos transversais, homens e mulheres portadores de HIV apresentaram um risco 3,7 vezes maior para desenvolver osteoporose (95% IC 2,3-5,9) e um aumento de risco de 6,4 vezes (95% IC 3,7-11,3) de sofrerem reduções na densidade mineral óssea quando comparados a pessoas soronegativas (BROWN, 2006).

Embora os trabalhos que demonstrem a incidência e a prevalência de fraturas em indivíduos infectados pelo HIV apresentem delineamentos heterogêneos, em relação ao tamanho da amostra, o gênero da população estudada, o tipo de fratura e a forma como ela foi avaliada, a grande maioria dos estudos demonstram aumentos significativos no risco de fraturas (COMPSTON, 2014).

Diretrizes internacionais recomendam a avaliação da DMO através do DEXA e a estimativa de risco para fraturas por fragilidade óssea através do Instrumento de Avaliação do risco de fratura da OMS (FRAX®) em pacientes infectados pelo HIV com fatores de risco para osteoporose, principalmente em mulheres pós-menopausa e homens acima dos 50 anos (ABERG, 2014). Já a avaliação de fraturas vertebrais através de raio-x são indicadas somente em alguns pacientes. No entanto, essas fraturas são muito comuns em pessoas com osteoporose na população em geral e, recentemente, estudos mostram sua alta prevalência também em pacientes HIV (GAZZOLA, 2015). Dessa forma, compreender e quantificar a magnitude das fraturas vertebrais e o seu real impacto nos paciente infectados pelo HIV é fundamental para elaboração de estratégias de prevenção e tratamento nessa população.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Descrever a associação entre pacientes infectados pelo HIV recebendo ou não tratamento para a Síndrome da Imunodeficiência Humana com a prevalência e a incidência de fraturas vertebrais a partir de estudos oriundos da literatura mundial.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Verificar os estudos que abordem fraturas vertebrais em pacientes HIV na literatura mundial.
- Avaliar a qualidade dos estudos que relacionem fratura vertebral ao paciente HIV.
- Analisar de forma conjunta e quantitativamente os resultados dos estudos que apresentem como desfecho fratura vertebral em pacientes HIV.
- Estimar a prevalência e a incidência de fraturas vertebrais em pacientes HIV a partir dos estudos analisados.
- Estimar a razão de chances no paciente HIV ser acometido por fraturas vertebrais.
- Avaliar a associação de possíveis fatores de risco para fratura vertebral em pacientes HIV.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Osteoporose

Reduções na DMO e na microestrutura óssea são características conhecidas da osteoporose. Essas alterações comprometem a força óssea, levando a um aumento no risco de fraturas, principalmente na coluna, quadril e antebraço. O diagnóstico presuntivo da osteoporose é estabelecido através da avaliação da DMO, pelo método de densitometria por dupla emissão de raios-x (DEXA) ou pela ocorrência de fraturas vertebrais ou de quadril, em pessoas adultas, excluindo-se a ocorrência de algum trauma maior (COSMAN, 2014). A osteoporose, pelo DEXA, é definida quando a DMO do quadril ou da coluna encontra-se $\leq 2,5$ desvios padrões abaixo da média de DMO da população jovem, saudável e de mesmo sexo (Score-T). Já a osteopenia é definida com o Score-T entre -1,0 e -2,5. As fraturas vertebrais também demonstram consistência para o diagnóstico da osteoporose, mesmo na ausência de um exame de densitometria óssea. De maneira geral, a maioria das fraturas vertebrais primárias são assintomáticas e podem permanecer sem diagnóstico por anos. Elas são, independente da DMO, idade e demais fatores de risco, sinais de alterações na força e na qualidade óssea, sendo dessa forma uma forte preditor de novas fraturas vertebrais. A presença de uma única fratura vertebral aumenta o risco subsequente de fraturas em 5 vezes na própria coluna e em 2 a 3 vezes no quadril e em outros ossos (COSMAN, 2014).

As fraturas de quadril estão associadas a taxas de mortalidade em um ano entre 8,4 e 36%, sendo esses índices maiores nos homens (ABRAHAMSEN, 2009). Além disso, 20% das fraturas de quadril requerem um longo período de recuperação, necessitando atendimento domiciliar especializado; e somente 40% dos pacientes retornam aos níveis de independência funcional pré-fratura (COSMAN, 2014). Em um estudo realizado no HUSM-RS, Ribeiro *et al* (2014) encontrou índices de mortalidade pós-fratura de quadril de 4,3% durante a internação para redução incruenta da fratura e de 14,3% durante o primeiro ano.

2.2. Alterações ósseas no HIV

A redução da DMO em pacientes infectados pelo HIV vem sendo demonstrada em alguns estudos (COMPSTON, 2014; WARRINER, 2014) sendo o HIV considerado em algumas diretrizes como uma das patologias que contribuem para o desenvolvimento ou causam a osteoporose (COSMAN, 2014). A incidência de fraturas vertebrais também encontra-se elevada nessa população. Em seus estudos, Gazzola *et al* (2015) encontraram pelo menos uma fratura vertebral em mais de um a cada dez pacientes infectados pelo HIV (12,4%) em uma amostra de 194 pacientes. Esses valores aumentam para 24,4% quando são considerados somente os pacientes acima de 50 anos.

Os fatores de risco para osteoporose comuns na população em geral são, da mesma forma, associados à redução da DMO em pacientes HIV positivos. Porém idade avançada, baixo IMC e menopausa são mais constantemente associados à baixa DMO nesses pacientes (WARRINER, 2014). Disfunções endócrinas, como a deficiência androgênica são correlacionados a aumentos na perda de massa óssea e na incidência de fraturas em homens (WALKER-BONE, 2012). O hipogonadismo mostra-se prevalente em pacientes soropositivo, sendo um importante fator de risco para a redução da densidade óssea em homens HIV. O gênero masculino bem como a coinfeção por hepatite C estão entre os fatores de risco mais relevantes em diversos estudos (WARRINER, 2014; BONJOCH, 2010). A terapia com glicocorticóides, comorbidades (diabetes e doença renal) e fatores comportamentais – tais como o abuso de álcool, o tabagismo, o uso de drogas ilícitas, um estilo de vida sedentário e uma dieta inadequada - também contribuem para redução da massa óssea em pacientes HIV (COMPSTON, 2014; WARRINER, 2014).

As razões que levam à perda de massa óssea em pacientes infectados pelo HIV ainda não estão totalmente esclarecidas. Segundo alguns autores, essa redução pode ser causada pela própria proteína viral do HIV, pela terapia antirretroviral e ou pelo metabolismo da

vitamina D. Todos teriam efeito direto no metabolismo ósseo, especialmente nos osteoclastos e osteoblastos, ou agiriam indiretamente gerando um processo inflamatório sistêmico, que levaria à apoptose dos osteoblastos e reduziria a funcionalidade dessas células, promovendo, assim, a reabsorção óssea (AZIZ, 2014).

A infecção pelo HIV é acompanhada de uma série de alterações, incluindo uma redução massiva das células T oriundas do tecido linfóide do trato gastrointestinal, alterações na microbiota, aumentos na translocação bacteriana, ativação imune, elevação dos níveis inflamatórios sistêmicos (BRENCHLEY, 2006). O aumento das citocinas e das quimiocinas inflamatórias tem efeito direto sobre o metabolismo ósseo, pela ativação dos osteoclastos e supressão da atividade osteoblástica (WARRINER, 2014).

A remodelação óssea, caracterizada pela ação dos osteoblastos e osteoclastos, vem sendo aferida por marcadores bioquímicos que indicam tanto a atividade de formação como a de absorção óssea. Segundo as diretrizes da “National Osteoporosis Foundation” (NOF), os marcadores bioquímicos de remodelação óssea, dentre outras competências, são capazes de prever o risco de fraturas - independente da DMO -, a magnitude da perda de massa óssea, servindo, inclusive, como parâmetro de controle durante terapias medicamentosas para aumento DMO em pacientes osteoporóticos (COSMAN, 2014).

Aziz *et al* (2014), com intuito de analisar a associação dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea em pacientes infectados pelo HIV, comparou um grupo de pacientes em uso de TARV, sem o uso de TARV, e pessoas não infectadas pelo vírus. Em seus resultados os pesquisadores encontraram aumento significativo na atividade osteoclastogênica, avaliadas principalmente pelo aumento da atividade da fosfatase ácido tartarato-resistente (TRAP) nos pacientes portadores do vírus, sendo a magnitude ainda maior nos pacientes em uso da TARV. Os pesquisadores ainda sugerem a utilização desses marcadores para monitorar o início da osteoporose nos pacientes HIV.

Com o objetivo de avaliar os mecanismos que aumentam a osteopenia em pacientes infectados pelo HIV, Titanjij *et al* (2014) quantificaram a concentração plasmática de um marcador sensível e específico de reabsorção óssea, o telopeptídeo terminal C de colágeno (CTx), e de formação óssea, osteocalcina. A média do CTx encontrado foi 63% mais alta ($p=0,007$) em indivíduos infectados pelo HIV em uso TARV quando comparados ao controle. Já a osteocalcina apresentou redução de 18% ($p=0,06$) nos pacientes HIV. Os resultados sugerem que a perda de DMO nesses pacientes seja causada por alterações na homeostase de formação e reabsorção óssea.

A TARV é apontada como uma das causas da perda de massa óssea nos pacientes, sendo a ela atribuída entre 2 a 6% de perdas na DMO dentro do primeiro ou segundo ano após o início da terapia (MCCOMSEY, 2011). A magnitude da redução da massa óssea varia de acordo com o tipo de terapia utilizada, sendo o Tenofovir um dos maiores aceleradores da perda de massa óssea (NEGREDO, 2015).

Em um estudo longitudinal, Yin *et al* (2012) acompanharam por 5 anos mulheres hispânicas e afro-americanas pós-menopausa. A perda de DMO foi 2,4 vezes mais alta nas mulheres infectadas pelo HIV comparada com as não infectadas ($-1,2 \pm 0,3\%$ vs. $-0,5 \pm 0,3\%$, $P = 0,0009$), independente do uso de TARV. No entanto, 88% das mulheres infectadas pelo HIV já possuíam histórico de exposição à TARV nessa amostra. A média de exposição aos TARV foi de $4,5 \pm 3,1$ anos e, embora somente 14% tenha sido submetida a TARV por menos de 2 anos, a perda de massa óssea não diferiu entre os participantes.

A incidência de fraturas também parece ser mais alta nos primeiros anos de tratamento com TARV. Em um trabalho recente que acompanhou uma população predominantemente de homens brancos jovens, desde o início da TARV, a incidência de fraturas autorreferida foi maior nos primeiros dois anos após o início da terapia medicamentosa do que nos anos subsequentes (YIN, 2012).

A deficiência de vitamina D, hormônio essencial para o metabolismo ósseo, é altamente prevalente na população infectada pelo HIV. A TARV vem demonstrando papel importante na redução da vitamina D e tem sido bastante estudada. O Efavirez, por exemplo, afetaria o metabolismo da vitamina D pela indução da enzima 24-hidroxilase, enzima que hidrolisa a forma ativa desse hormônio em suas formas inativas (ESCOTA, 2014).

Pacientes soropositivos para o HIV apresentam alterações no balanço pró-oxidantes e antioxidantes, sendo que esse desequilíbrio pende a favor da formação de radicais livres e ao aumento de lesões oxidativas, caracterizando assim um estado de estresse oxidativo. Reduções nas defesas antioxidantes são percebidas pelos baixos índices de glutathione intracelular e sistêmica. Essas alterações presentes no HIV podem ser consideradas como potentes indutoras da atividade e replicação viral, além de causadoras de disfunções no DNA das células infectadas (TORRES, 2014).

O aumento de marcadores de estresse oxidativo também é encontrado em pacientes osteoporóticos, sugerindo que os radicais livres possam atuar também no metabolismo ósseo. Sendur *et al* (2009), ao investigar os níveis de enzimas antioxidantes e de óxido nítrico (NO) em mulheres pós-menopausa, encontram elevações significativas em comparação ao grupo controle de malondialdeído plasmático, NO e reduções na glutathione

reduzase, sugerindo que o estresse oxidativo possa ter importante papel na perda mineral óssea nessa população.

2.3. Fraturas vertebrais

Sendo uma das principais marcas de fragilidade óssea, a fratura vertebral é considerada um consistente diagnóstico para a osteoporose, mesmo na ausência de exames de densitometria óssea (COSMAN, 2014). E, inclusive, na sua presença há indicação de tratamento farmacológico com intuito de reduzir o risco subsequente de fraturas osteoporóticas. Independente da idade, DMO e/ou presença de fatores de risco, a confirmação radiológica de fratura vertebral, mesmo na ausência de sintomas, é sinal de redução na força e qualidade óssea, aumentando a chance tanto de novas fraturas vertebrais como a de outras fraturas (COSMAN, 2014). Em metanálise, Klotzbuecher *et al* (2000) demonstram que a presença de fraturas vertebrais em mulheres peri/pós-menopausa apresenta um aumento no risco relativo de novas fraturas no punho de 1,4 (95% IC=1,2, 1,7, no quadril de 2,3 (2,0, 2,8), de novas fraturas vertebrais de 4,4 (3,6, 5,4) e fraturas em qualquer sítio (exceto coluna vertebral) de 1,8 (1,7, 1,9). Black *et al* (1999), após acompanhar por 8 anos pacientes com fratura vertebral, constatou aumento no risco de novas fraturas vertebrais em 5 vezes e em 3 vezes de fratura de fêmur proximal em comparação a pessoas sem fraturas vertebrais.

As taxas de prevalência e incidência de fraturas vertebrais aumentam diretamente com a idade e parecem diferir ou se equivaler entre homens e mulheres de acordo com a faixa etária. Estudos que incluem homens e mulheres com idade entre 50 – 55 anos apresentam taxas de incidência maiores nos homens do que nas mulheres (BALLANE, 2017). No entanto, essa proporção parece se inverter a partir dos 60 anos e substancialmente a partir dos 70 anos. Estudos que lançam mão de um espectro de idade maior, por vezes, não encontram diferença entre os sexos. Dados de uma pesquisa de base populacional europeia, European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) (O'NEILL, 1996), encontrou uma prevalência de 12,2% e 12% em homens e mulheres com idades entre 50-79 anos. Assim, a diferença nas taxas de fratura vertebral entre os gêneros varia em alguns estudos de acordo com as idades da população avaliada.

As taxas de fratura vertebral sofrem influências de variáveis geográficas e étnicas de acordo com a população e o país estudado (CAULEY, 2014; SCHOUSBOE, 2016; BALLANE, 2017). Estudos em coortes de base populacional, lançando mão de métodos radiográficos, vêm sendo realizados na tentativa de estimar a prevalência e a incidência de

fraturas vertebrais, bem como as possíveis associações entre gênero e idade. Considerando esses estudos, em recente revisão, Schousboe (2016) agrupa em gráfico estudos que utilizaram métodos radiográficos quantitativos similares de avaliação de fratura vertebral. A prevalência nitidamente aumenta com a idade em todos os países. Além disso, os índices de prevalência estratificados por idade demonstram-se mais elevados em países com maioria da população caucasiana e reduzidas em países de populações latinas e asiáticas (Figura 1).

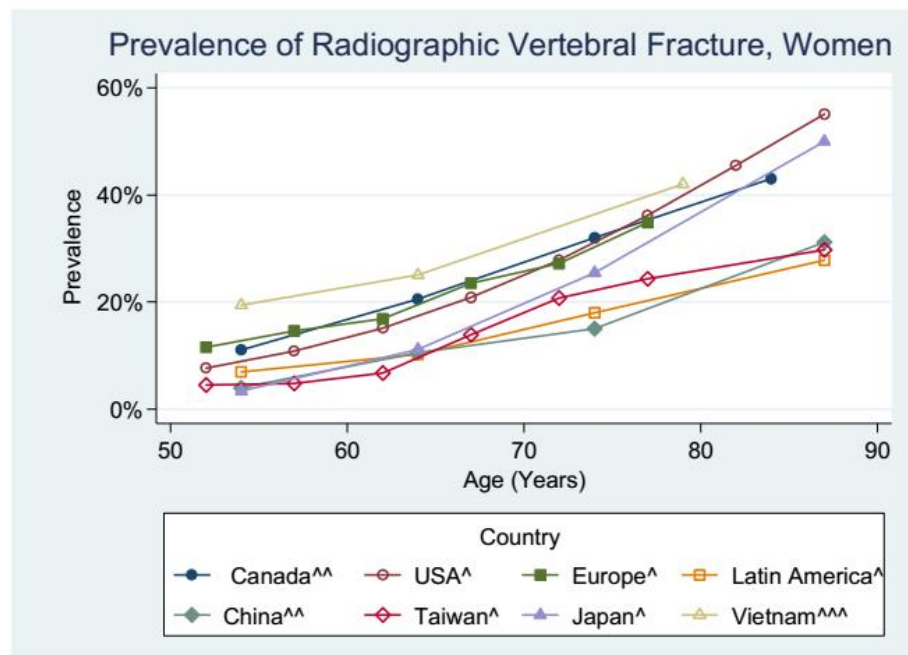


Figura 1: Prevalência de fraturas vertebrais morfométricas por idade e país em mulheres. Definições de fratura vertebral pelos métodos de ^Eastell, ^^Black, ^^Ross. Modificado de Schousboe (2016).

Em parte, as disparidades encontradas nas taxas de prevalência e incidência de fraturas vertebrais presentes na literatura podem ser atribuídas também aos diferentes métodos e protocolos utilizados na aferição das fraturas vertebrais. Ainda, embora alguns métodos de avaliação sejam semelhantes, há divergência entre os parâmetros de normalidade e de fratura vertebral entre eles. (BALLANE, 2017).

2.4. A biomecânica da fratura vertebral

A fratura de uma vértebra é capaz de alterar a distribuição de forças que agem sobre a coluna vertebral e, conseqüentemente, a biomecânica da coluna vertebral. Essa alteração está associada ao surgimento de novas fraturas descendente, fenômeno conhecido como “Casca da Fratura Vertebral”. A etiologia é atribuída, além da falta de qualidade óssea, a diversos

fatores como a fraqueza muscular, degeneração dos discos intervertebrais e as mudanças mecânicas, causando aumento de carga na vértebra adjacente e o surgimento de hipercifose (BROY, 2016).

Os discos intervertebrais são um componente importante na distribuição das forças que agem sobre as vértebras da coluna como um todo. Com o envelhecimento, há uma progressiva degeneração dos discos intervertebrais, tornando-os mais fibrosados e rígidos, reduzindo sua capacidade de distribuição das cargas (figura 2). Como consequência, algumas partes da vértebra são sujeitas a uma maior carga de estresse. Com a degeneração do disco, aumenta a carga sobre o arco neural e região posterior à vértebra atingida, principalmente quando o indivíduo encontra-se em posição ortostática. Esse fenômeno induz a perda de massa óssea e a deteriorização da microestrutura no terço anterior vertebral, potencializando as fraturas vertebrais em cunha (CHRISTIANSEN, 2010; BROY 2016). Essas alterações nos levam a supor que esse mecanismo seja um dos principais responsáveis pelas fraturas vertebrais em cunha anterior sejam tão comuns na osteoporose.

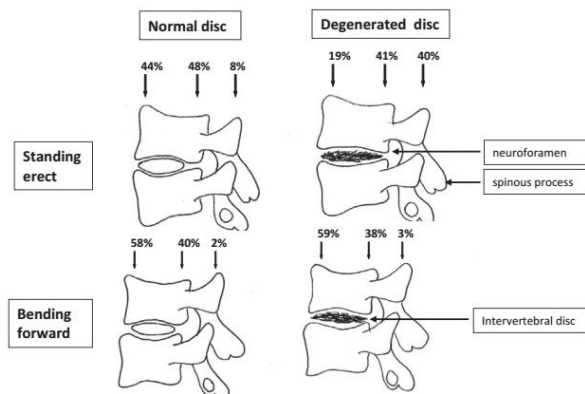


Figura 2: Ilustração da mudança na distribuição das forças aplicadas sobre as vértebras com a degeneração discal. Extraído de Broy (2016).

As fraturas vertebrais são caracterizadas por reduções na altura do corpo vertebral. Dessa forma, mudanças no padrão postural dos pacientes são consequências evidentes, sendo alterações no plano sagital e reduções estaturais sequelas comuns. Por essa razão, uma das formas mais eficientes de avaliar a incidências de fraturas vertebrais clinicamente é a aferição da altura do paciente. Reduções estaturais aferidas superiores a 2 cm ou informadas pelo paciente superiores a 4 cm são fortes indícios de fratura vertebral. A perda de valores superiores a 2 cm apresenta uma sensibilidade de 35% e uma especificidade de 94% para novas fraturas vertebrais incidentes (SIMINOSKI, 2005). Enquanto que a perda de altura

referida superior a 4 cm está associada a uma probabilidade 3 vezes maior de se encontrar uma fratura vertebral (SIMINOSKI, 2006).

Além da massa óssea vertebral e da microarquitetura, a força óssea parece ser influenciada pela macroestrutura e geometria dos corpos vertebrais. Morfologia vertebral vem sendo associada a um aumento no risco de fraturas em alguns trabalhos presentes na literatura. Em um estudo caso-controle em 29 mulheres pós-menopausa, Roux *et al* (2016) mostraram que a heterogeneidade e a redução das alturas dos corpos vertebrais estão associadas a um maior risco de fratura vertebral. Segundo os mesmos autores, o ângulo de curvatura medido na região anterior do corpo vertebral está relacionado à ocorrência de fraturas vertebrais (Figura 3). Mulheres pós menopausa que apresentaram vértebras com a curvatura cortical reduzida, ou seja, a borda anterior do corpo vertebral mais côncava, tendem a fraturar menos.

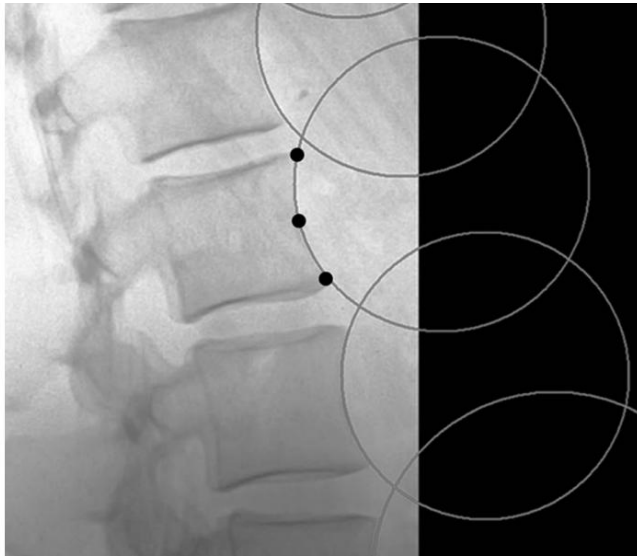


Figura 3: Medida do ângulo de curvatura realizada por Roux et al (2016). Um círculo é formado a partir de 3 pontos posicionados na região cortical anterior do corpo vertebral. O ângulo é formado com o raio obtido dos pontos superior e inferior.

2.5. A definição e a avaliação das fraturas vertebrais

As avaliações das fraturas vertebrais são comumente realizadas por protocolos quantitativos (morfológicos) ou semiquantitativos. Independente do método, diversos protocolos vem sendo descritos na literatura com sensibilidades e especificidades variadas. Não há um padrão ouro entre eles. No entanto, a sua escolha deve levar em consideração alguns fatores: os recursos disponíveis, a reprodutibilidade do método, o grau de experiência do

avaliador e a finalidade da aferição - se para uso clínico ou pesquisas (FERRAR, 2005; GRADOS, 2009).

Uma série de estudos vem comparando os diferentes métodos de aferição de fratura vertebral, buscando os que apresentem maior sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade (OEI, 2013). Além do raio-x, alguns trabalhos sugerem como alternativa a avaliação das fraturas vertebrais através do DEXA. Dentre as principais vantagens, estaria a possibilidade de realização do exame simultaneamente à avaliação da densidade mineral óssea e, ainda, a reduzida taxa de exposição à radiação. As doses de radiação emitidas pelo DEXA variam de aproximadamente 0,002 a 0,05 mSv. Já o raio-X de lateral da coluna torácica e lombar apresenta dose aproximada de 0,6mSv (DAMILAKIS, 2010).

Em um trabalho comparando os método de mensuração de fratura vertebral pelo DEXA com o raio-x, Diacinti *et al* (2012) lançou mão de radiologistas experientes para aferir os exames de 930 mulheres pós-menopausa. Foi encontrada uma concordância de 98,76% quando comparados os resultados, com um escore k de 0.96 [95%(CI), 0.95–0.98]. E, tomando como base a avaliação de fraturas vertebrais pelo raio-x como o método padrão, o DEXA foi referido como um recurso de boa acurácia. No entanto, em recente revisão sistemática, apesar da heterogenicidade presente nos estudos, Lee *et al* (2016) encontraram sensibilidade moderada, mas alta especificidade do DEXA para detectar fraturas vertebrais quando comparado ao raio-x. Assim, o método pode vir a somar às técnicas e aos recursos diagnósticos para osteoporose e demais alterações ósseas.

Grado *et al* (2009) compararam os principais métodos para aferição de fraturas vertebrais baseados em raio-x ou no DEXA, com objetivo de determinar a relevância de cada método na prática clínica, em ensaios clínicos e em estudos epidemiológicos. Os pesquisadores compararam o método semiquantitativo com quatro métodos morfológicos diferentes encontrando boa concordância tanto intraobservadores (96.4%, k = 0.91).

Para a prática clínica diária, o método semiquantitativo proposto por Genant *et al* (1993) é sugerido pela literatura como sendo um método de com boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de fraturas vertebrais, mesmo por analisadores pouco experientes treinados (GENANT, 1993). No entanto, para Uemura *et al* (2015) a falta de experiência do avaliador gera índices superestimados de fraturas vertebrais, além de reduzir a concordância interobservadores, diferentemente do encontrado em avaliadores experientes. Apesar de ser indicado treinamento prévio para melhor eficácia e fidedignidade no diagnóstico (UEMURA, 2015), a análise semiquantitativa é de baixo custo e gera através de

observações de simples padrões radiológicos informações úteis para o diagnóstico, prognóstico e avaliação do grau de gravidade da osteoporose.

2.5.1. Método semiquantitativo

Em 1993, Genant *et al* (1993), ao analisar a incidência e a prevalência de fraturas vertebrais em 57 mulheres pós-menopausa com idade entre 65 e 75 anos, propõem uma metodologia de aferição semiquantitativa. No estudo, os pesquisadores compararam o método semiquantitativo com outro método puramente quantitativo. E, com intuito de reduzir o possível viés intra e interobservadores, comuns não somente em pesquisas científicas como na prática clínica, lançaram mão de dois avaliadores. Um deles mais experiente e outro inexperiente, mas treinado para perceber as alterações morfológicas nas fraturas vertebrais. Ainda, para manter a reciprocidade intraobservador, cada avaliador independente analisava a mesma imagem em dois momentos distintos. Como resultado os pesquisadores encontraram altos índices de correlações tanto intraobservador quanto interobservador.

No método semiquantitativo são analisadas as vértebras de T4 – L4, sendo cada vértebra graduada por inspeção visual visualização, sem qualquer mensuração direta, da seguinte forma:

Grau 0: Normal (sem deformidade);

Grau 0,5: “Borderline”

Grau 1 : Deformidade leve (redução na região anterior, média ou posterior do corpo vertebral de 20-25% e uma redução de área de 10-20%);

Grau 2: Deformidade moderada (redução na região anterior, média ou posterior do corpo vertebral de 25-40% e uma redução de área de 20-40%);

Grau 3: Deformidade severa (redução na região anterior, média ou posterior do corpo vertebral e de área superior a 40%).

É considerado como fratura vertebral o grau 1, 2 e 3, sendo o grau 0 ou 0,5 atribuídos como normal. Os autores ainda propuseram um índice de fratura espinhal para cada paciente, o qual soma os escores de deformidade vertebral e divide pelo número de vértebras avaliadas (Figura 4).

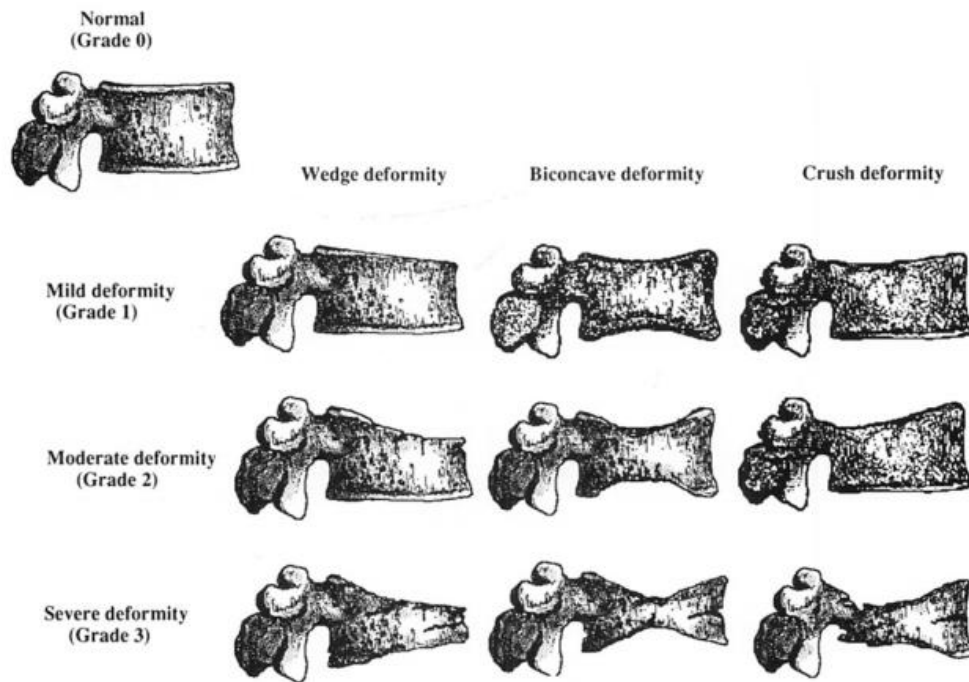


FIG. 1. Semiquantitative visual grading of vertebral deformities: Graphic representation.

Figura 4: Adaptado de Genant *et al* 1993.

2.5.2. Avaliação quantitativa ou morfométrica

O método quantitativo é considerado tanto objetivo quanto reprodutivo. Diversas abordagens referentes ao método vêm sendo propostas. De maneira geral, as alturas dos corpos vertebrais são medidas e as razões entre elas são calculadas (Figura 6). Dependendo dos desvios padrões ou do percentual de redução nas razões, as vértebras são classificadas como sendo normais, apresentando deformidades ou fraturas. Obviamente, a classificação e a nomenclatura variam em cada método. Dentre os mais adotados na literatura encontramos os propostos por: Smith-Bindman *et al* (1991) em que cada corpo vertebral é marcado com 6 pontos, definidos como altura anterior (Ha), altura posterior (Hp) e altura média (Hm). As razões entre as alturas são calculadas da seguinte modo: razão anterior-posterior (APR) = H_a/H_p ; razão média-posterior (MPR) = H_m/H_p ; razão adjacente posterior-posterior (HPR) = H_p/h_{pa} .

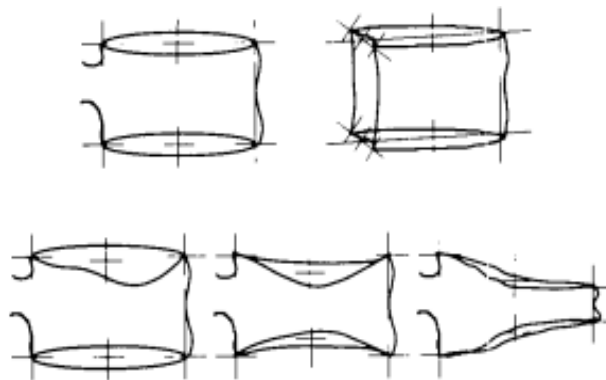


Figura 5: Exemplo da marcação dos 6 pontos no corpo vertebral. Adaptado de Genant *et al* 1993.

A prevalência de fraturas definida é de 15% de diferença entre APR, MPR ou HPR comparada com a média da população normal. A incidência de fraturas é definida como redução nas alturas de mais de 15% durante o acompanhamento radiológico.

A definição de fratura vertebral por métodos quantitativos varia de acordo com os autores. Melton *et al* (1993) propõem a definição de fratura vertebral como a redução menor que 85% da taxa média de mulheres normais para o nível vertebral em qualquer uma das razões: AH/PH, MH/PH, PH/PH -1, PH/PH+1. Eastell *et al* (1991) define fratura vertebral como qualquer redução de 3 desvios-padrões abaixo da razão média vértebro-específica em mulheres normais. Minne *et al* (1991) aponta como fratura vertebral qualquer altura que dividida pela altura da quarta vértebra torácica (T4) (AH/AHT4, MH/MHT4, PH/PHT4) reduz 3 desvios padrões abaixo da razão média vértebro-específica em mulheres normais. Caso T4 esteja fraturada ou não possa ser aferida, lança-se mão de T5 (ou eventualmente T6) como referência. Os autores definem fratura vertebral como qualquer razão abaixo do 3º percentil do intervalo normal. Já para McCloskey *et al* (1993) são necessários dois critérios para definição de fratura vertebral: o primeiro deles é a redução nas razões conforme propostas por Eastell *et al* (1991), e a segunda consiste na redução da razão calculada a partir da altura posterior predita do corpo vertebral. Para se obter o nível vertebral, a “média predita da altura posterior” é calculada a partir da medida da altura posterior quatro vértebras adjacente do paciente e a média das alturas posteriores das quatro vértebras adjacentes de mulheres normais.

2.6. Problemas na identificação das fraturas vertebrais

De maneira geral, as fraturas vertebrais são avaliadas por radiografias da coluna tóraco-lombar, com incidência lateral dos raios. Embora haja vários métodos de avaliação que possam ser facilmente empregados na clínica médica, a correta interpretação das imagens acaba sendo desafiadora e controversa. Segundo Ferrar & Eastell (2005), o primeiro problema

está em compreender claramente como seriam radiologicamente vértebras normais, para depois, sim, identificar as anormalidades. Com as variações intra e inter-indivíduos, tanto no tamanho dos corpos vertebrais, como nas variações morfológicas, é difícil definir um padrão nítido de normalidade. Outro obstáculo enfatizado pelos autores é a discrepância de formas que os corpos vertebrais, inclusive os normais, podem adotar quando o raio incide de forma oblíqua. A causa pode ser o mau posicionamento do paciente ou ainda pelo efeito paralaxe (mudança aparente na posição do objeto por mudança real do observador) causado por feixes de raios divergentes.

A divergência entre os autores na definição de fratura vertebral pelos métodos quantitativos, conforme exposto, dificulta a comparação entre os estudos. Dessa forma, estudos que buscam quantificar o real impacto das fraturas vertebrais pelo em diferentes regiões se tornam mais imprecisos pelos possíveis vieses de aferição.

3. MÉTODO

3.1. Delineamento e tipos de estudos incluídos

O presente trabalho foi um estudo de revisão sistemática e de meta-análise que visou avaliar a fratura vertebral em pessoas infectadas pelo HIV. As diretrizes para elaboração de revisões sistemáticas e meta-análises propostas PRISMA foram seguidas. Foram aceitos artigos com os seguintes delineamentos: ensaio clínico randomizado, estudos de coorte, estudos transversais e estudos de caso-controle.

3.2. Estratégia de busca

A busca dos artigos foi realizada na PubMed, na Regional Library of Medicine (BIREME), EMBASE (Elsevier), e na Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR). Além disso, foram incluídos trabalhos relacionados ao tema encontrados nas referências dos artigos selecionados. Foram considerados artigos publicados em qualquer idioma e sem limite de tempo de publicação. As buscas foram realizadas no período de agosto de 2016 a março de 2017.

Os termos de uso utilizados foram os Descriptors in Health Sciences (DeCS), MeSH and Emtree (EMBASE), sendo modificados conforme cada base de dados. Os termos utilizados foram: ("hiv" [MeSH Terms] OR "hiv" [All Fields]) AND ("spinal fractures" [MeSH Terms] OR ("spinal" [All Fields] AND "fractures" [All Fields]) OR "spinal fractures"[All Fields] OR ("vertebral"[All Fields] AND "fracture"[All Fields]) OR "vertebral fracture"[All Fields]) para Pubmed; (tw:(Fractures, Bone)) OR (tw:(Spinal Fracture)) AND (tw:(HIV)OR (tw:(Acquired Immunodeficiency Syndrome)OR (tw:(Anti-Retroviral Agents))), para Bireme; 1 'human immunodeficiency virus' OR 'antiretrovirus agent' OR 'acquired immunodeficiency' OR 'acquired immunodeficiency syndrome' AND 2 'spine fracture' AND 'fracture'/exp OR 'fracture' OR 'fragility fracture'/exp OR 'fragility fracture' OR 'vertebral fracture'/exp OR 'vertebral fracture' OR 'vertebral fracture assessment' AND 3 'human'/de AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) para EMBASE; e (spine fracture:ti,ab,kw OR "fracture":ti,ab,kw) AND ("HIV positive":ti,ab,kw OR "AIDS":ti,ab,kw OR "antiretroviral therapies":ti,ab,kw), sendo a busca restrita somente a ensaios clínicos e estudos de coorte para COCHRANE.

3.3. População estudada

Foram incluídos homens e mulheres maiores de 18 anos, HIV positivos com ou sem TARV. Não foram aceitos trabalhos realizados em pessoas menores de 18 anos ou HIV negativas, bem como artigos a partir de outras populações ou estudos feitos em animais.

3.4. Intervenção e exposição

Foram incluídos estudos que avaliaram tanto fraturas vertebrais através de métodos de imagem – morfométricas - como os que aferiram a partir de prontuários e CID – fraturas vertebrais clínicas. Estudos que analisaram coortes específicas de pacientes com HIV (como, por exemplo, estudos que lançaram mão somente de pacientes HIV positivo com Hepatite C) foram excluídos.

3.5. Comparação e controle

- Intervenção: terapia antiretroviral, HIV sem TARV.
- Controle: pessoas saudáveis, pessoas HIV positivo.

3.6. Desfecho

O presente estudo teve como desfechos primários:

- Prevalência de fratura vertebral;
- Incidência de fratura vertebral;

Dos desfechos secundários:

- Hazard ratio para fraturas ósseas;

3.7. Processo de seleção dos estudos e extração dos dados

A seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores de maneira independente. Primeiramente, os estudos foram rastreados com base nos seus títulos e resumos. Os estudos pré-selecionados tiveram seus textos lidos na íntegra e sua elegibilidade duplamente checada. Em trabalhos cuja identificação, elegibilidade ou extração dos dados não estavam de acordo

entre os dois pesquisadores avaliadores, um terceiro e quando necessário um quarto revisor reavaliaram os artigos em questão.

A extração dos dados foi realizada, da mesma forma, por dois pesquisadores independentes. Caso não houvesse consenso em 100%, novamente lançou-se mão de um terceiro e/ou quarto revisor. Os artigos tiveram os seguintes dados extraídos: nome do primeiro autor, ano de publicação, delineamento do estudo, local de realização do estudo, idade, gênero, uso de terapia antirretroviral, número de fraturas vertebrais, forma de avaliação das fraturas vertebrais (clínicas, auto reportadas, CID, morfométricas) e desfecho (prevalência, incidência, odds/hazard ratio de fraturas vertebrais). Quando os dados não puderam ser obtidos unicamente através da leitura do artigo, os respectivos autores foram contatados por e-mail.

3.8. Avaliação da qualidade dos estudos e do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos artigos selecionados foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e classificada entre alta, baixa e incerta. As discrepâncias que surgiram entre os pareceres dos avaliadores foi resolvida pela análise de um terceiro avaliador.

Para análise do risco de viés para ECR e estudos de coorte ou caso-controle foi utilizada a ferramenta Cochrane Collaboration (ZENG, 2015) e a escala de Newcastle-Ottawa (STANG, 2010). A escala de Newcastle-Ottawa avalia a seleção, comparabilidade e exposição para estudos de caso-controle e seleção, comparabilidade e desfecho para estudos de coorte. Nela, 9 estrelas representam o escore máximo obtido por um estudo, sendo que a partir de 6 estrelas o trabalho já pode ser considerado com uma alta qualidade relativa. Os estudos transversais tiveram sua qualidade avaliada pela escala de Crombie (ZENG, 2015). Essa escala é composta por 7 itens, sendo cada um deles julgado com “Sim” (1 ponto), “Incerto” (0,5 pontos) ou “Não” (zero pontos).

4. Análise estatística

Os dados de prevalência, incidência e razão de chances fratura vertebral foram analisadas separadamente. As frequências de fraturas vertebrais entre os estudos foram combinadas através de modelos de efeito randômico. Foram calculadas as taxas de prevalência e incidência combinadas entre os estudos e seus respectivos intervalos de confiança, de 95%. A heterogeneidade entre os estudos foi aferida através do teste Qui-quadrado e do I-squared. As análises de sensibilidade tiveram seus cálculos realizados com base nos estudos *outlier*. As análises de subgrupos para o tipo de estudo e a forma de avaliação da fratura foram realizadas utilizando o método Mantel-Haenszel. Além disso, foi realizada uma metarregressão da análise de prevalência, usando sexo e idade como covariáveis. O viés de publicação foi avaliado utilizando *funnel plots*. Todas as análises foram realizadas no programa R [R version 3.2.4, 2016, The R Foundation for Statistical Computing, Platform: x86_64-apple-darwin13.4.0 (64-bit)] e no RStudio [RStudio Team (2015). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>].

5. ARTIGO– HIV AND VERTEBRAL FRACTURES: A SYSTEMATIC REVIEW AND METANALYSIS

Thales Augusto de Santa Helena Ilha: Mestrando em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.

Rafaela Martinez Copes: Mestrado. Professora assistente, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.

Fábio Vasconcellos Comim: Doutorado. Professor adjunto, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.

Juliet Compston, Livre docência, Professor emérito, Universidade de Cambridge, Reino Unido.

Melissa Orlandin Premaor: Doutorado. Professor adjunto, Universidade Federal de Santa Maria, Brasil.

Este artigo foi originado a partir da dissertação de mestrado de título “HIV e fratura vertebral: revisão sistemática e metanálise”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Maria.

Abstract

The survival of HIV-infected patients has increased with the advent of antiretroviral therapy. Consequently, comorbidities, previously uncommon in this population, have emerged and the skeleton is one of the systems affected. Vertebral fracture is a manifestation of reduced bone strength and a hallmark of osteoporosis. This study aims to assess the frequency of spine fractures in HIV-positive men and women aged over 18 years. We performed a systematic review of randomized controlled trials, cohort studies, cross-sectional studies, and case-control studies. The study protocol is registered at the PROSPERO (CRD42016048702). Studies that evaluated morphometric and/or clinical vertebral fracture were included. The search strategy included the following descriptors: "Spinal Fractures"; "Fractures, Bone"; "HIV"; "Acquired Immunodeficiency Syndrome"; and "Anti-Retroviral Agents" in the databases: PubMed, BIREME, EMBASE, and the Cochrane Library. Two protocol members independently performed the selection and data extraction of the studies. In total 488 studies were found, of which 53 had their full texts evaluated. A total of 85,411 HIV positive individuals were identified in 26 studies. The meta-analysis of the prevalence of vertebral fractures included 14 studies with 10,593 subjects. The prevalence was 12.7% (CI 5.6% to 26.4%). When we evaluated independently studies of clinical vertebral fracture (n=5) and morphometric vertebral fracture (n=9), the prevalence was 3.9% (95%CI 0.9 to 15.8) and 21.1% (CI 14.1% to 30.4%) respectively. HIV-infected individuals had an odds ratio of 2.3 (95% CI 1.37 to 3.85) when compared with HIV-uninfected patients. We did not find any association between age and gender and the prevalence of vertebral fracture in HIV in the meta-regression. There were insufficient data to provide a robust estimate of the incidence of spine fractures in HIV-infected individuals. In conclusion, HIV-positive subjects had a higher risk of vertebral fractures when compared with HIV-negative subjects.

Keywords: "spine fracture", "HIV", "meta-analysis", osteoporosis

INTRODUCTION

With the advent of antiretroviral therapy (ARV), the survival of HIV-positive individuals has increased. Consequently, the spectrum of comorbidities they exhibit has increased. Many of these comorbidities, common in the older population, arise at a younger age in individuals infected with HIV and one of the affected systems is the skeleton. Although studies showing the incidence and prevalence of fractures in HIV-infected patients have different designs concerning the sample size, age and gender, study population, type of fracture, and method of fracture assessment, the vast majority show a significant increase in the risk of fracture⁽¹⁾. Reduction in bone mineral density (BMD) has been reported in HIV-infected patients regardless of sex and age, with an odds ratio of 6.4 for reduced BMD and 3.7 for osteoporosis when compared with uninfected controls⁽²⁾.

Vertebral fractures are one of the most common manifestations of osteoporosis. Radiographically confirmed vertebral fractures are a sign of impaired bone quality and strength and a strong predictor of future vertebral and non-vertebral fractures⁽³⁾. The presence of one vertebral fracture is associated with a five-fold increase in the risk of subsequent vertebral fractures and a three-fold increase in hip fracture risk⁽⁴⁾. Most vertebral fractures are asymptomatic, and only about one-fourth of incident radiographic vertebral deformities are clinically diagnosed⁽⁵⁾. The prevalence of vertebral fractures in the general population increases with age, occurring in approximately 25% of women over 50 years⁽⁶⁾.

Recently, studies have demonstrated an increased prevalence of vertebral fracture in HIV patients^(7,8). However, these studies have different designs, sample sizes, and fracture assessment, which make the findings of each study difficult to interpret and generalize. Thus, we have performed a systematic review and meta-analysis to quantify the prevalence, incidence, and risk of vertebral fractures in HIV-individuals.

MATERIALS AND METHODS

The meta-analysis was carried out according to the PRISMA Guidelines⁽⁹⁾. The study was registered at PROSPERO, an international database of prospectively registered systematic reviews, with protocol number CRD42016048702 9 (https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016048702). It was approved by the Research Committee of Health Sciences Centre of the Federal University of Santa Maria (045911).

Studies were included in the meta-analysis if they met the following criteria: (1) Randomized controlled trials, cohort studies, cross-sectional, and case-control; (2) men and women aged over 18 years, HIV-positive with or without antiretroviral therapy; (3) have evaluated both morphometric or clinical vertebral fracture; and (4) the primary outcome of interest was prevalence or incidence of vertebral fractures, and/or the secondary outcome was hazard ratio of fracture. Animal studies, studies that evaluated specific cohorts of patients with HIV (for example, studies that assess a particular variable only in patients e.g. HIV with hepatitis-C, or just HIV with lipodystrophy), or those that did not meet the inclusion criteria were excluded from the initial review.

The search for studies was performed in EMBASE (Elsevier), PubMed, the Regional Library of Medicine (BIREME), and the Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR). Also, studies based on the reference lists of the included articles were analyzed. Studies written in any language and with no publication date limits were considered.

The terms used include the Descriptors in Health Sciences (DeCS), MeSH and Emtree (EMBASE) terms, which were modified for each database. The terms used were: ("hiv" [MeSH Terms] OR "hiv" [All Fields]) AND ("spinal fractures" [MeSH Terms] OR ("spinal" [All Fields] AND "fractures" [All Fields]) OR "spinal fractures"[All Fields] OR ("vertebral"[All Fields] AND "fracture"[All Fields]) OR "vertebral fracture"[All Fields]) in Pubmed; (tw:(Fractures, Bone)) OR (tw:(Spinal Fracture)) AND (tw:(HIV)OR (tw:(Acquired Immunodeficiency Syndrome)OR (tw:(Anti-Retroviral Agents))), in Bireme; 1 'human immunodeficiency virus' OR 'antiretrovirus agent' OR 'acquired immunodeficiency' OR 'acquired immunodeficiency syndrome' AND 2 'spine fracture' AND 'fracture'/exp OR 'fracture' OR 'fragility fracture'/exp OR 'fragility fracture' OR 'vertebral fracture'/exp OR 'vertebral fracture' OR 'vertebral fracture assessment' AND 3 'human'/de AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) in EMBASE; and (spine fracture:ti,ab,kw OR "fracture":ti,ab,kw) AND ("HIV positive":ti,ab,kw OR "AIDS":ti,ab,kw OR "antiretroviral therapies":ti,ab,kw), restricted only to clinical trial and cohort studies in COCHRANE.

Whenever different articles from the same database were obtained, only the oldest was included in the meta-analysis. The authors were contacted by email when more data were required.

Selection process

The selection of the studies was performed by two protocol members independently. Firstly, the studies were screened based on their titles and abstracts. The studies that could not be ruled out in this procedure had their full texts evaluated. Additionally, for all selected items, the full texts were sought, and their eligibility was double-checked. If there was disagreement between the two reviewers regarding the identification, eligibility, and inclusion of items, they were checked again by a third reviewer and, if necessary by a fourth reviewer.

Data collection process

The data of each study were extracted, independently, by two protocol members (TSI and RMC). The agreement between the two extractors should be 100%. In the cases where there was disagreement, a third and, if necessary, a fourth party adjudicated. The following data were extracted from each article: the name of the first author, year of publication, study design, site, age, gender, ART use, number of vertebral fractures, method of vertebral fracture evaluation (clinical, morphometric, ICD, self-reported), and outcome (vertebral fracture prevalence, incidence, odds/hazard ratio). When any of these data could not be extracted from the full text of the study, the authors were contacted.

Risk of bias (quality) assessment

Assessment of the risk of bias of the included studies was performed independently by two authors and was ranked as high, low and uncertain. Possible discrepancies were adjudicated by the other protocol members. All included studies were cohort, randomized clinical trials, case-control, or cross-sectional studies. For RCTs and cohort or case-control studies, bias risk assessment was conducted by the Cochrane Collaboration tool⁽¹⁰⁾ and Newcastle-Ottawa scale⁽¹¹⁾ respectively. The Newcastle-Ottawa scale assessed the selection, comparability and exposure of a case-control study and selection, comparability, and outcome of a cohort study. In it, 9 stars represent maximum score for a study, and the study with over 6 stars would be regarded as relatively high quality. For cross-sectional study assessment quality Crombie's Scale⁽¹⁰⁾ was used. Crombie's Scale is composed of 7 items, and each item is graded as "Yes" (1 point), "Unclear" (0.5 points), or "No" (0 points).

Vertebral fracture definition

There are differing criteria for the definition of vertebral fracture and thus rates may vary within the same population depending on the approach selected. In addition, some studies use just ICD coding to detect the incidence or prevalence of vertebral fracture, which restricts data to inclusion only of fractures that present clinically. Because of the heterogeneity of methods used for vertebral fracture assessment among the studies, for the purposes of this analysis we separated the studies into two groups according to the approach utilised. Studies that used imaging methods (X-ray, DXA or CT), independent of protocol, were allocated to the morphometric vertebral fracture group. Studies that used ICD, self-report, or did not describe the method of vertebral fracture assessment were allocated to the clinical vertebral fracture group.

Data synthesis and statistical analysis

Data on the prevalence, incidence, and the odds ratio of vertebral fracture were summarized separately. The frequencies of fractures were combined across studies using random effects models. A combined prevalence and a combined incidence and their respective 95% confidence intervals were calculated. Heterogeneity between the studies in effect measures was assessed using both the Chi-square test and the I-squared statistic. We conducted sensitivity analyses based on the outliers. The subgroup analyses for study type and fracture assessment were carried out using the Mantel-Haenszel method. In addition, we performed a meta-regression of the prevalence analysis using gender and age as covariates. Publication bias was evaluated using funnel plots (Supplementary material). All the analyses were made using the software R [R version 3.2.4, 2016, The R Foundation for Statistical Computing, Platform: x86_64-apple-darwin13.4.0 (64-bit)] and RStudio [RStudio Team (2015). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>].

RESULTS

Study selection

In total 488 studies were found in the electronic database search, of which 90 were duplicates. After screening the title and abstracts, 53 relevant studies remained and underwent detailed full-text review. Of these, 28 were excluded due to lack of suitable outcome, study design, or redundant publication. A total of 26 articles met the eligibility criteria and were included in the meta-analysis. The process of relevant studies selection and the number of articles excluded at each stage are outlined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram (Figure 1).

Study characteristics

Table 1 describes the study characteristics of the 26 studies included in our meta-analysis. A total of 85,411 individuals HIV positive were identified in 26 studies. We found 12 cross-sectional studies with a total of 2,004 subjects; 10 cohort studies with 74,116; 3 case-control studies with 8,689 and 1 randomized clinical trial with 602. For vertebral fracture ascertainment, 11 studies used imaging methods, 7 used ICDs or databases, 4 used self-reported questionnaires, 1 used clinical charts, and 2 did not describe the method used. Twenty-two studies recruited male and female participants, 4 studies recruited only males, and 2 studies recruited only females. Most of the subjects in the studies were taking antiretroviral therapy. Apart from the study conducted by Gallant et al, which was a multicenter study enrolling participants from several countries (South America, Europe, USA), the studies took place in individual countries: 8 from Italy, 8 from USA, 2 from France, 2 from Denmark and one each from Taiwan, Australia, UK and Japan.

Study quality

The Newcastle-Ottawa Scale was applied to assess the selection, comparability, and exposure of the case-control and cross-sectional study, and the selection, comparability, and outcome of the cohort study. These scores are displayed in Table 2. The Crombie's items assessment for cross-sectional studies is described in the supplementary material (Table 5).

HIV and vertebral fracture

Fourteen studies were used in the assessment of the prevalence of vertebral fracture in HIV-positive subjects (Figure 2). The mean age of the included subjects varied from 40 to 53 years. Two subgroups were evaluated independently: clinical vertebral fracture and morphometric vertebral fracture, with 5 and 9 studies, respectively. The overall prevalence was 12.7% (95% CI 5.6% to 26.4%). The prevalence of morphometric vertebral fracture was 21.1% (95% CI 14.1 to 30.4), and of clinical vertebral fracture 3.9% (95%CI 0.9 to 15.8).

A sensitivity analysis was carried out to investigate the effect of heterogeneity of available studies on results of the meta-analysis of the prevalence of vertebral fracture.. Firstly, we excluded the included articles one by one; however, no single article could explain the source of the heterogeneity. Secondly, we excluded the outliers studies ^(12,13), but no difference was found (data not shown).

The meta-analysis of the incidence of vertebral fractures included 10 studies with 430,589 PY HIV- infected individuals. The pooled estimate of the incidence was 0.8 (95% CI 0.4 to 1.8) per 1000 person-years. The assessment for heterogeneity was significant for vertebral fractures ($Q = 1.438$, $p = 0.0001$, $I^2 = 95.9\%$). However, when we excluded one outlier study (Young et al 2011), the incidence estimate decreased to 0.6 (95% CI 0.4 to 0.8) per 1000 person-years and the heterogeneity remained significant, but lower ($Q = 0.194$, $p = 0.0001$, $I^2 = 74.9\%$). The incidence rate of each study is described in Table 2.

In a total of 9 studies, 56,117 HIV-infected patients were compared with 517,1132 HIV-uninfected controls. HIV patients had a 2.3-fold increase in the odds ratio of vertebral fracture (95% CI 1.37 to 3.85) when compared with HIV-uninfected patients (Figure 3). There was no interaction between the assessment method [morphometric or clinical vertebral, $P=0.211$] and the study type (case-control and cross-sectional, $P=0.918$); (data not shown).

Meta-regression

The results for the meta-regression of the prevalence analysis are shown in Table 3. There was no interaction between age and gender and the prevalence of vertebral fractures.

DISCUSSION

This systematic review included 26 studies, with 85,411 HIV-infected subjects. The pooled results indicated that HIV infection was associated with an increase in the risk of vertebral fracture. When compared with HIV-negative subjects, HIV patients had a 2.3-fold increased risk of vertebral fracture.

Previous studies have shown that HIV infection has adverse effects on bone health. In 2006, a meta-analysis of cross-sectional studies reported an odds ratio of 6.4 for reduced BMD and 3.7 for osteoporosis, defined as a BMDT-score ≤ -2.5 in HIV-infected subjects compared with uninfected controls⁽²⁾. In another meta-analysis, Shiao et al⁽¹⁴⁾ found a modest increase in the incidence of fracture in HIV-infected individuals, with an incidence rate ratio of 1.35 (95% CI 1.10–1.65) for fragility fracture and 1.58 (95% CI 1.25–2.00] for any fracture.

The exact mechanisms underlying bone disease in the HIV-infected population remain unclear. Risk factors for fracture include many of those seen in the general population, for example smoking, alcohol abuse, and glucocorticoid therapy, as well as HIV-specific risk factors such as anti-retroviral therapy, co-infection with hepatitis C, and hypogonadism. In addition, co-morbidities associated with HIV infection such as renal disease and diabetes also increase fracture risk⁽¹⁵⁾.

In our study, the meta-regression did not show an association between age or gender and vertebral fracture. Although individual studies have included older subjects, the age range in the analyzed studies in our meta-regression was from 40 to 53 years, which may have contributed to this finding. The positive association between age and vertebral fracture prevalence in the general population has been well documented in several large population-based studies⁽¹⁶⁾. The narrow age range in our study could have blunted this association.

The influence of gender on vertebral fractures in the general population appears to vary with age. Studies that include men and woman have reported that the incidence is higher in men than women under the age of 50-55 years⁽¹⁶⁾. For men and woman aged 50-79 years, data from European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS)⁽¹⁷⁾ have shown that the prevalence of vertebral fracture in the age-standardized population in Europe was 12.2% and 12% respectively. Other studies show that the risk rises in women after the age of 60 years and substantially after 70 years of age⁽¹⁸⁾. There was no interaction between gender and vertebral fracture in our study.

Although the vast majority of the subjects in the studies evaluated in this systematic review and meta-analysis were on ART, the type and the duration of therapy were not described in several studies; therefore, we could not study its influence on vertebral fractures. The effects of ART on bone mineral density in HIV infected individuals are well documented, with losses of between 2% and 6% during the first year of therapy and a tendency to stabilise thereafter, this effect varying with the drugs used. Bolland et al⁽¹⁹⁾ investigated temporal changes in BMD of adults with HIV in longitudinal studies. The authors found that BMD was stable in HIV cohorts established on antiretroviral therapy, whereas cohorts initiating therapy had short-term accelerated BMD loss followed by a longer period of stability. To examine whether ART initiation is associated with increased fracture rate, Yin⁽²⁰⁾ evaluated the incidence of fracture in HIV-positive subjects from 26 randomized ART studies (n=4640) followed in the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Longitudinal-Linked Randomized Trial study for 5 years. The authors found that in ART-naïve subjects, fracture rates were higher in the first 2 years after ART initiation [(0.53/100 person-years) when compared to the subsequent years (0.30/100 person-years)]. Nonetheless, the data on vertebral fracture incidence after initiation ART are sparse. In addition, most studies did not include morphometric evaluation of vertebral fractures.

The disparity between the prevalence of morphometric (21.1%) and clinical vertebral fractures (2.8%) in our study is in agreement with findings in the general population. Clinical vertebral fracture rates are considerably lower than radiographic vertebral fracture rates, reflecting the minority of these fractures that come to clinical attention ⁽²¹⁾. In the general population, the prevalence of morphometric vertebral fractures in people age 50 years and over varies between 9.5 and 37%^(16,21), the value increasing with age and also varying according to the definition of vertebral fracture. In the EVOS study, the prevalence varied from 12.2% for men and 12% for women using the McCloskey method to 20.2% and 20.2%, respectively, when the Eastell method was used. In our analysis, studies using semiquantitative and quantitative methods were pooled together. This approach might have generated a conservative bias, underestimating the frequency of fractures. Studies that used the semiquantitative method could have missed mild fractures, classified as grade 1 by Genant⁽²²⁾ because of the difficulty of detecting this type of fracture in younger individuals.

In our study, the data for vertebral fracture incidence were obtained from 10 studies. Nine of them used ICD data or self-reporting. Since only around one third of vertebral fractures are symptomatic, use of self-reporting data will underestimate the incidence. Furthermore different coding is used in ICD9 and ICD10, which may have contributed to the

variation in reported incidence. The most recent version of ICD 10 defines several subtypes of vertebral fractures, and depending on the coding used by each study, different types and sites of vertebral fracture may be included. Hence, high impact fractures or fractures in cervical vertebrae may be included. Furthermore, the incidence ratio found in our study should be interpreted with caution as there were insufficient data to provide a robust estimate.

Our study has some limitations. It is a systematic review and meta-analysis of observational studies that aimed to evaluate the frequency and risk of vertebral fractures, therefore it is to be expected that our pooled analysis showed heterogeneity. Differences in the design of the studies, the populations studied, the method used for vertebral fracture evaluation, and the quality of the studies may all have contributed to the observed heterogeneity. Nevertheless, there was no interaction between the study type or method used for fracture and the pooled odds ratio of spine fractures. Another limitation is the fact that some studies included in our cohort were not specifically designed to evaluate vertebral fracture and/or vertebral fracture was not the primary endpoint.

Our study demonstrates that the risk of vertebral fracture in HIV-positive subjects is approximately double that of HIV-negative subjects, a finding that has important clinical implications. Although the risk factors for vertebral fractures have not been clearly established in the HIV infected population, identification and correction of risk factors recognized in other populations, such as smoking, alcohol abuse, sedentary lifestyle, vitamin D deficiency, and the use of glucocorticoids should be recommended. Moreover, screening for spine fractures with X-ray should be considered in high risk individuals. Further studies are required to establish vertebral fracture incidence in HIV-positive individuals, to identify the risk factors involved, and to develop effective strategies for their prevention

REFERENCES

1. Compston J. Osteoporosis and fracture risk associated with HIV infection and treatment. **Endocrinol Metab Clin North Am.**;43(3):769-80, Sep 2014.
2. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. **AIDS.**;20(17):2165-74, Nov 2006.
3. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. **Osteoporos Int.**;25(10):2359-81, Oct 2014.

4. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. **Ann Intern Med.**;114(11):919-23. Jun, 1991.
5. Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK, et al. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? **J Bone Miner Res.**;20(7):1216-22, Jul 2005.
6. Melton LJ, 3rd, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. **Osteoporos Int.**;3(3):113-9, May 1993.
7. Gazzola L, Savoldi A, Bai F, Magenta A, Dziubak M, Pietrogrande L, et al. Assessment of radiological vertebral fractures in HIV-infected patients: clinical implications and predictive factors. **HIV Med.**;16(9):563-71, Oct 2015.
8. Porcelli T, Gotti D, Cristiano A, Maffezzoni F, Mazziotti G, Foca E, et al. Role of bone mineral density in predicting morphometric vertebral fractures in patients with HIV infection. **Osteoporos Int.**;25(9):2263-9, Sep 2014.
9. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. **Ann Intern Med.**;162(11):777-84, Jun 2015.
10. Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. **J Evid Based Med.** 8(1):2-10, Feb 2015.
11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. **Eur J Epidemiol.**;25(9):603-5, Sep 2010.
12. Stephens KI, Rubinsztain L, Payan J, Rentsch C, Rimland D, Tangpricha V. Dual-energy x-ray absorptiometry and calculated frax risk scores may underestimate osteoporotic fracture risk in vitamin d-deficient veterans with hiv infection. **Endocr Pract.** 22(4):440-6, Apr 2016.
13. Thouvenin Y, Makinson A, Cournil A, Eymard-Duvernay S, Lentz P, Delemazure AS, et al. Chest Low-Dose Computed Tomography for Early Lung Cancer Diagnosis as an Opportunity to Diagnose Vertebral Fractures in HIV-Infected Smokers, an ANRS EP48 HIV CHEST Substudy. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 69(3):299-305, Jul 2015.
14. Shiau S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. **AIDS.**;27(12):1949-57, Jul 2013.
15. Casado JL, Bañon S, Andrés R, Perez-Elías MJ, Moreno A, Moreno S. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. **Osteoporosis International.** 25(3):1071-9, 2014.

16. Ballane G, Cauley JA, Luckey MM, El-Hajj Fuleihan G. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures. **Osteoporos Int.**;28(5):1531-42, May 2017
17. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. **J Bone Miner Res.**;11(7):1010-8, Jul 1996.
18. Schousboe JT. Epidemiology of Vertebral Fractures. **J Clin Densitom.**;19(1):8-22, Jan-Mar 2016.
19. Bolland MJ, Wang TKM, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV: A meta-analysis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.**;96(9):2721-3, 2011.
20. Yin MT, Kendall MA, Wu X, Tassiopoulos K, Hochberg M, Huang JS, et al. Fractures after antiretroviral initiation. **AIDS.** 26(17):2175-84, 2012
21. Cauley JA, Chalhoub D, Kassem AM, Fuleihan Gel H. Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures. **Nat Rev Endocrinol.** 10(6):338-51, Jun 2014.
22. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. **J Bone Miner Res.**;8(9):1137-48, Sep 1993.
23. Bedimo R, Cutrell J, Zhang S, Drechsler H, Gao A, Brown G, et al. Mechanisms of bone disease in HIV and hepatitis C virus: Impact of bone turnover, tenofovir exposure, sex steroids and severity of liver disease. **AIDS.** 30(4):601-8, 2016
24. Borderi M, Calza L, Colangeli V, Vanino E, Viale P, Gibellini D, et al. Prevalence of sub-clinical vertebral fractures in HIV-infected patients. **New Microbiol.** 37(1):25-32, Jan 2014;.
25. Ciullini L, Pennica A, Argento G, Novarini D, Teti E, Pugliese G, et al. Trabecular bone score (TBS) is associated with sub-clinical vertebral fractures in HIV-infected patients. 2017/02, 2017.
26. Clo A, Gibellini D, Damiano D, Vescini F, Ponti C, Morini S, et al. Calcaneal quantitative ultrasound (QUS) and dual X-ray absorptiometry (DXA) bone analysis in adult HIV-positive patients. **New Microbiol.**;38(3):345-56, Jul 2015.
27. Collin F, Duval X, Moing VL, Piroth L, Kaied FA, Massip P, et al. Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV1-infected adults. **AIDS.** 23(8):1021-4, 2009
28. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JMAH, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A 3-year randomized trial. **Journal of the American Medical Association.** 292(2):191-201, 2004

29. Gazzola L, Savoldi A, Bai F, Magenta A, Dziubak M, Pietrogrande L, et al. Assessment of radiological vertebral fractures in HIV-infected patients: clinical implications and predictive factors. **HIV Med.** 16(9):563-71, Set 2015.
30. Hansen ABE, Gerstoft J, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Incidence of low and high-energy fractures in persons with and without HIV infection: A Danish population-based cohort study. **AIDS.** 26(3):285-93, 2012.
31. Kurita T, Kitaichi T, Nagao T, Miura T, Kitazono Y. Safety analysis of Epzicom® (lamivudine/abacavir sulfate) in post-marketing surveillance in Japan. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety.** 23(4):372-81, 2014
32. Mazzotta E, Ursini T, Agostinone A, Di Nicola AD, Polilli E, Sozio F, et al. Prevalence and predictors of low bone mineral density and fragility fractures among HIV-infected patients at one Italian center after universal DXA screening: Sensitivity and specificity of current guidelines on bone mineral density management. **AIDS Patient Care and STDs.**;29(4):169-80, 2015.
33. Pepe J, Isidori AM, Falciano M, Iaiani G, Salotti A, Diacinti D, et al. The combination of FRAX and Ageing Male Symptoms scale better identifies treated HIV males at risk for major fracture. **Clin Endocrinol (Oxf).** 77(5):672-8, Nov 2012.
34. Prieto-Alhambra D, Güerri-Fernández R, De Vries F, Lalmohamed A, Bazelier M, Starup-Linde J, et al. HIV infection and its association with an excess risk of clinical fractures: A nationwide case-control study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.** 66(1):90-5, 2014.
35. Sharma A, Shi Q, Hoover DR, Anastos K, Tien PC, Young MA, et al. Increased fracture incidence in middle-aged HIV-infected and HIV-uninfected women: Updated results from the women's interagency HIV study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.**;70(1):54-61, 2015.
36. Short CES, Shaw SG, Fisher MJ, Walker-Bone K, Gilleece YC. Prevalence of and risk factors for osteoporosis and fracture among a male HIV-infected population in the UK. **International Journal of STD and AIDS.** 25(2):113-21, 2014.
37. Torti C, Mazziotti G, Soldini PA, Foca E, Maroldi R, Gotti D, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in HIV-infected males. **Endocrine.** 41(3):512-7, Jun 2012.
38. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. **J Clin Endocrinol Metab.** 93(9):3499-504, Sep 2008.
39. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, Brandt C, Chang CC, Gulanski B, et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. **PLoS One.** 6(2):e17217, 2011.
40. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, Brandt CA, Skanderson M, Gulanski B, et al. Physiologic frailty and fragility fracture in HIV-infected male veterans. **Clin Infect Dis.** 56(10):1498-504, May 2013.

41. Yang NP, Lee YH, Chang NT, Hsu YN, Hsu JC, Yu IL, et al. Treatment incidence of orthopedic injuries among hiv-infected subjects in Taiwan: A dynamic cohort survey, 2005-2008. **HealthMED**. 6(8):2700-8, 2012.
42. Yin MT, McMahon DJ, Ferris DC, Zhang CA, Shu A, Staron R, et al. Low bone mass and high bone turnover in postmenopausal human immunodeficiency virus-infected women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 95(2):620-9, 2010.
43. Yong MK, Elliott JH, Woolley IJ, Hoy JF. Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. 57(3):205-10, 2011
44. Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV outpatient study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. **Clinical Infectious Diseases**.;52(8):1061-8, 2011.

Table 1. Studies characteristics

Author	Year	Study design	Site	Age (years)	Gender (%)	Recruitment time (years of follow-up)	ART(%)	VF ascertainment
Bedimo ⁽²³⁾	2012	Cohort	USA	18 - 70+	98% male	1988-2009 (21)	69.4%	ICD
Borderi ⁽²⁴⁾	2014	Cross-sectional	Italy	51 (31-67)	68% male	NA	86.13%	Semiquantitative / Morphometric
Ciullin ⁽²⁵⁾	2017	Cross-sectional	Italy	43 (37-52)	87.2% male	NA	93.6%	Semiquantitative / Morphometric
Clò ⁽²⁶⁾	2015	Cross-sectional	Italy	47 (24-72)	64.15% male	NA	-	Lateral spine x-ray
Collin ⁽²⁷⁾	2009	Cohort	France	36.2	77.2% male	1997-2009 (7.1)	100%	-
Gallant ⁽²⁸⁾	2004	RCT	South America, Europe, USA	36	73.92% male	48 weeks	100%	Lateral spine x-ray
Gazzola ⁽²⁹⁾	2015	Cross-sectional	Italy	49 (40-51)	73% male	NA	70.61%	Semiquantitative / Morphometric
Hansen ⁽³⁰⁾	2012	Cohort	Denmark	36.7 (30.5-44.5)	76% male	1995-2009 (14)	78%	ICD
Kurita ⁽³¹⁾	2014	Cohort	Japan	15 - 81	92.8% male	2005 - 2010 (5)	65.9%	-
Mazzotta ⁽³²⁾	2015	Cross-sectional	Italy	44.2 ±10	70.6% male	NA	79.7%	Self-reported
Pepe ⁽³³⁾	2012	Cross-sectional	Italy	48.6 (40-69)	100% male	NA	100%	Semiquantitative
Porcelli ⁽⁸⁾	2014	Cross-sectional	Italy	51 (36-75)	71% male	NA	100%	Semiquantitative / Morphometric
Prieto-Alhambra ⁽³⁴⁾	2014	Case-control	Denmark	43.4 ± 27.4	51.8% female	2009 (1)	-	ICD
Sharma ⁽³⁵⁾	2015	Cohort	USA	40 (34-46)	100% female	2002 - 2013 (10)	63%	Self-reported
Short ⁽³⁶⁾	2014	Cross-sectional	UK	45 (38 - 51)	100% male	NA	78%	Self-reported
Stephens ⁽¹²⁾	2016	Cross-sectional	USA	49.1 (42.8 - 56.1)	97.8% male	2007 - 2010	81.5%	Semiquantitative
Thouvenin ⁽¹³⁾	2015	Cross-sectional	France	49.5 (46,1-53.7)	83% male	NA	100%	Semiquantitative / Morphometric (LDCT)
Torti ⁽³⁷⁾	2012	Cross-sectional	Italy	53 (42-71)	100% male	NA	78.12%	Semiquantitative / Morphometric
Triant ⁽³⁸⁾	2008	Case-control	USA	20 - 79	65.16% male	1996 - 2008	-	ICD
Wormack ^(39,40)	2011/2013	Cohort	USA	53 (48 -61)	100% male	1997 - 2009 (6± 3.9)	75%	ICD
Yang ⁽⁴¹⁾	2012	Cohort	Taiwan	<20 - >60	76.9 - 90.1% male	2005-2008	-	ICD
Yin ⁽²⁰⁾	2012	Cohort	USA	39 (33-45)	83% male	(5)	99.69%	Self-reported
Yin ⁽⁴²⁾	2010	Cross-sectional	USA	55.9 ± 0.7	100% female	2002-2007	79.34%	Semiquantitative
Yong ⁽⁴³⁾	2011	Case-control	Australia	49.8	88.54% male	1998 - 2009 (10.5)	80.32%	ICD/ Victorian HIV Database
Young ⁽⁴⁴⁾	2011	Cohort	USA	40 (34-46)	79% male	2000-2008	72.7%	Self-reported / HOPS electronic databases

- = information not given; NA = not assessed; RCT = Randomized Clinical Trial; ICD = International Code Diseases; LCDT = Low-Dose Computed Tomography; USA = United States of America; UK = United Kingdom.

Table 2. Quality assessment of included studies.

Author	Study design	Quality assessement criteria			Overall quality
		Selection	Comparability	Outcome/ exposure	
Bedimo	Cohort	****	*	*	6
Collin	Cohort	**	-	*	3
Hansen	Cohort	***	*	****	8
Kurita	Cohort	**	-	**	4
Prieto-Alhambra	Case-control	***	*	**	6
Sharma	Cohort	**	*	**	5
Triant	Case-control	***	*	-	4
Wormack	Cohort	***	*	**	6
Yang	Cohort	**	-	**	4
Yin (2012)	Cohort	***	-	-	3
Yong	Case-control	**	*	***	6
Young	Cohort	*	*	**	4

Newcastle-Ottawa Scale was obtained to assess the selection, comparability and exposure of the case-control study, while the selection, comparability and outcome for the cohort study. -: no point; *: one point; **: two points; ***: three points.

Table 3. Details of Incidence Vertebral Fracture by Cohort.

Cohort	Persons/Years	Incident Vertebral Fracture*	95% - CI
Bedimo et al 2012	305237	0.4	0.3 - 0.5
Collin et al 2009	6380	0.5	0.1 - 1.4
Gallant et al 2004	1533	0.7	0.0 - 3.6
Hansen et al 2012	29348	0.6	0.4 - 1.0
Kurita et al 2014	2805	0.7	0.1 - 2.6
Sharma et al 2015	22520	1.2	0.8 - 1.7
Yang et al 2012	12898	0.5	0.2 - 1.0
Yin et al 2012	23200	0.3	0.1 - 0.6
Yong et al 2011	25452	0.7	0.4 - 1.1
Young et al 2011	1216	14.8	8.8 - 23.3
Total	430589	0.8	0.4 - 1.8

* = per 1.000 persons/years; CI = confidence interval

Table 4. There was no association between age and gender and the prevalence of vertebral fractures.

Subgroups	No of studies	Summary effects			Heterogeneity		
		RP	(95% CI)	p Value	I ² , %	p Value	
Meta-regression for age	Age (years)	14	0.09	-0.16,0.35	0.465	98.59	<0.0001
Meta-regression for gender	Male	14	0.03	-0.04, 0,06	0.653	97.37	<0.0001

Table 4. Main results of the meta-regression. C-C= case control estudies; C-S= cross-section studies; VF=vertebral fractures; RP=prevalence ratio

FIGURES

Figure 1. PRISMA 2009 Flow Diagram of the studies included in the review

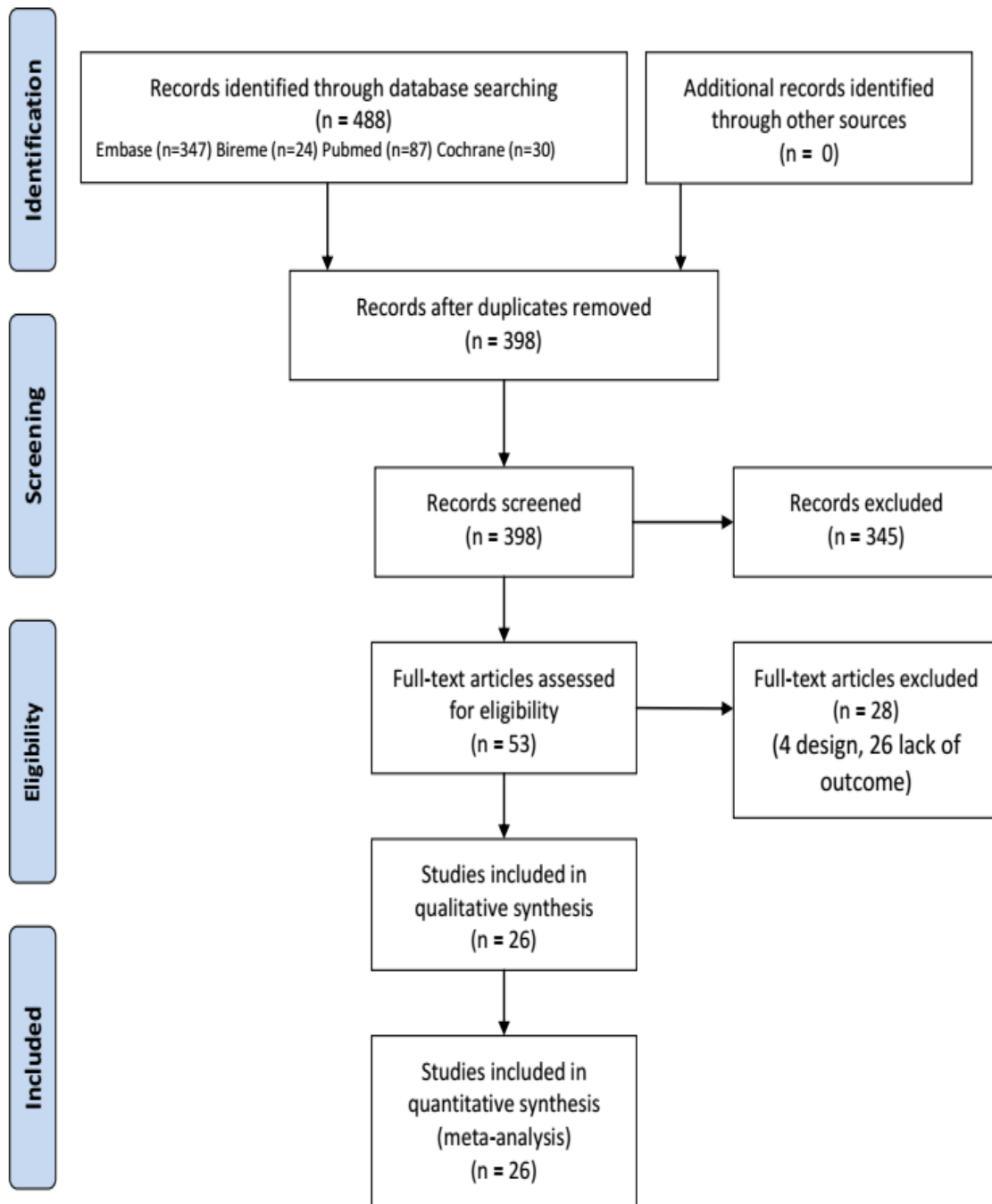


Figure 2. Forest plot of the prevalence of vertebral fractures in HIV-positive subjects

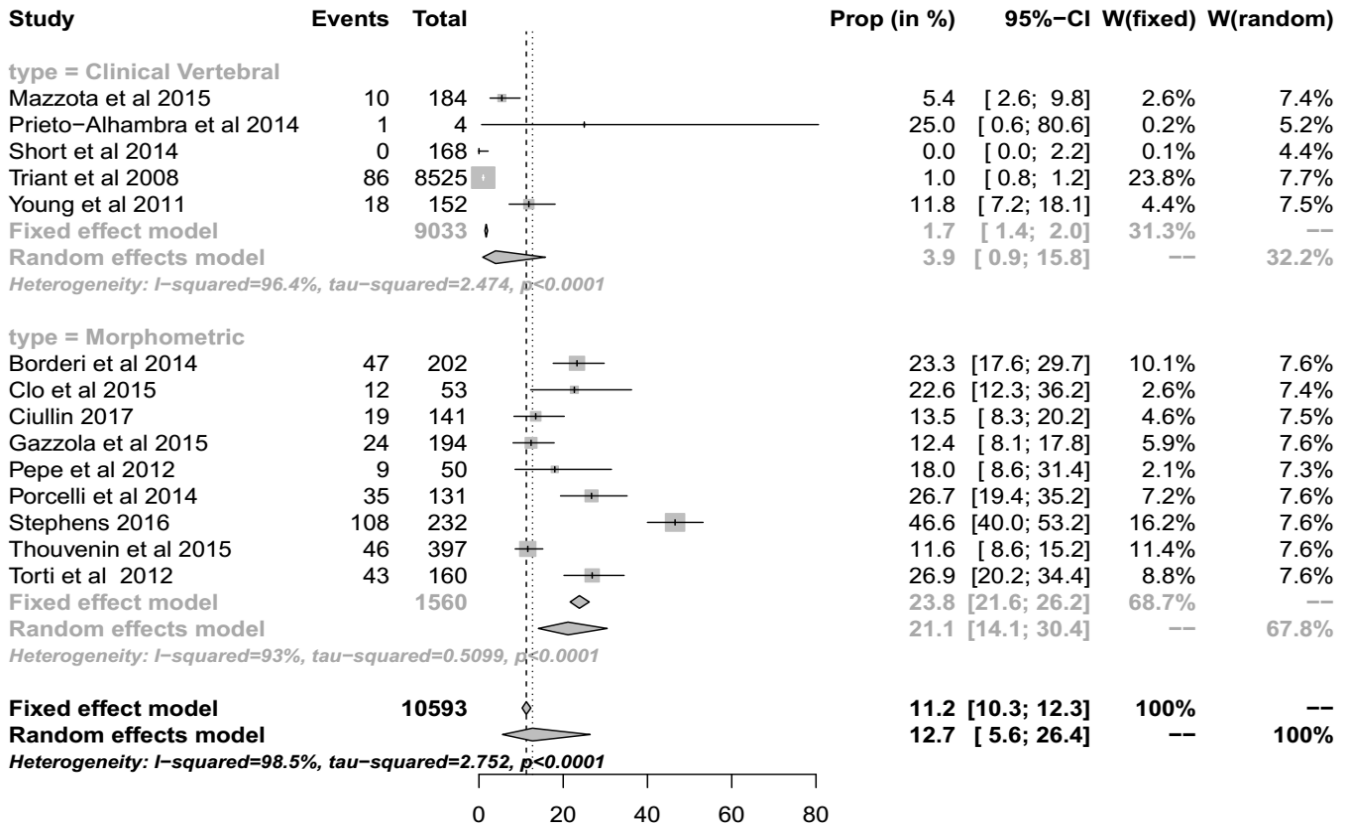
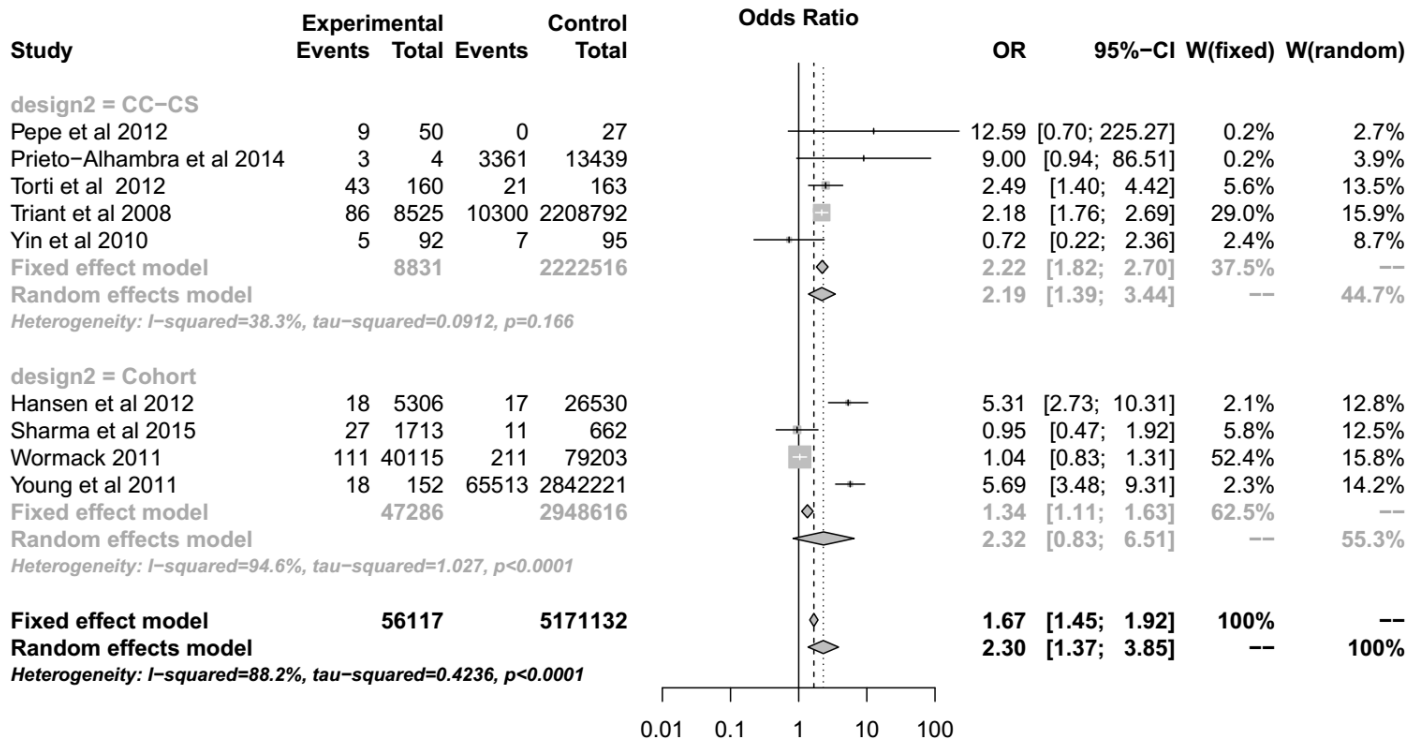


Figure 3. Forest plot of the odds ratio of vertebral fractures in HIV-positive subjects



SUPPLEMENTARY MATERIAL

Figure 4. Funnel plot of meta-analysis of the prevalence of vertebral fractures in HIV-positive subjects

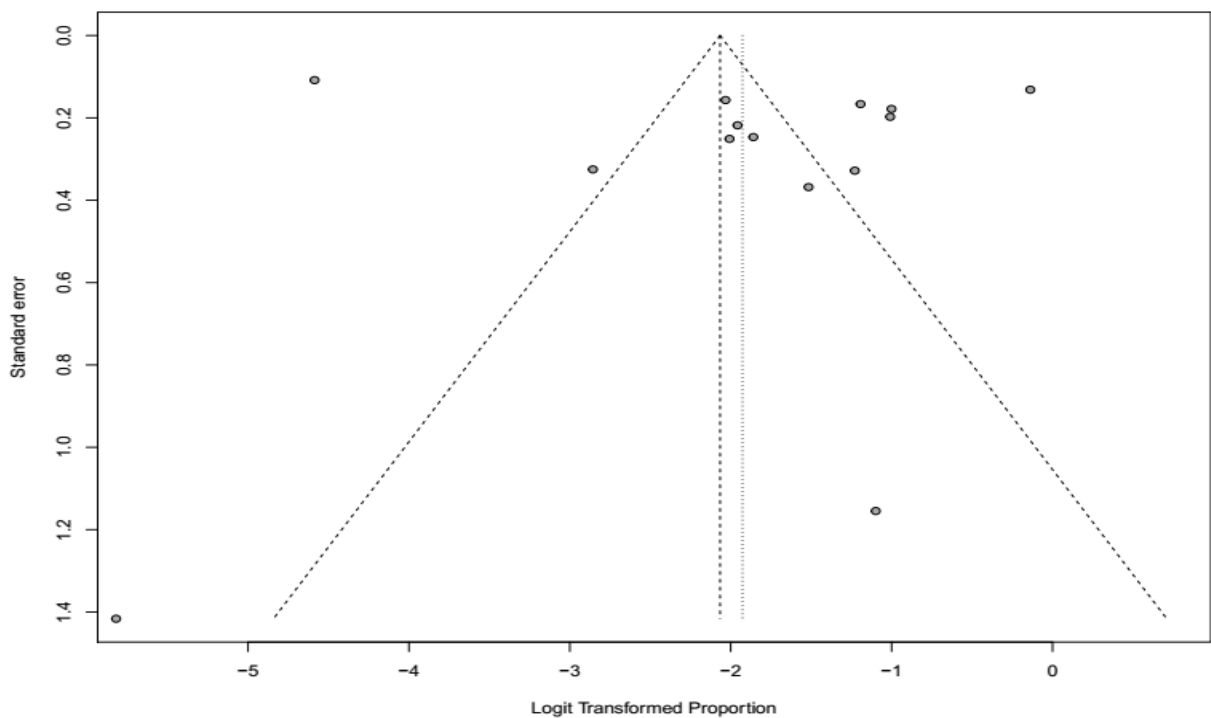


Figure 5. . Funnel plot of meta-analysis of the odds ratio of vertebral fractures in HIV-positive subjects

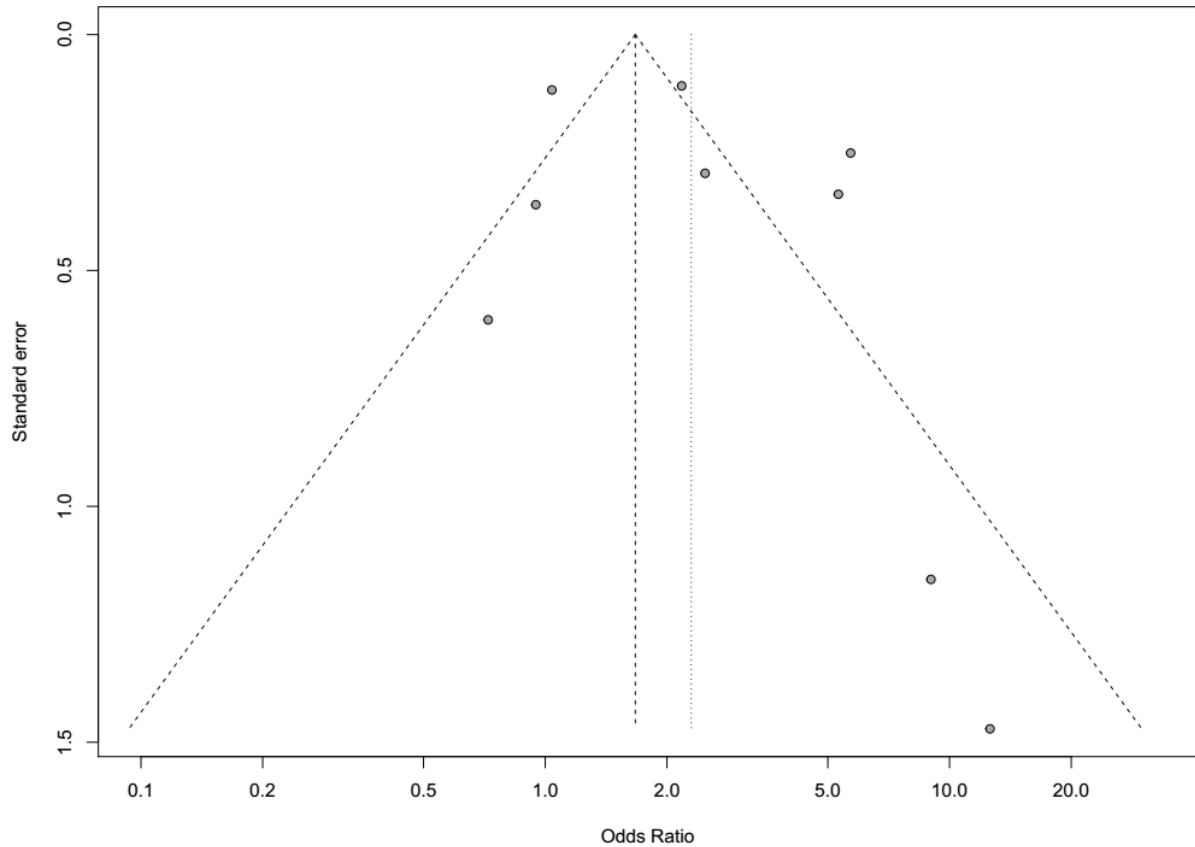


Table 5: Quality assessment, by Crombie's items, of included cross-sectional studies

Studies	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Total
Borderi	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	6.5
Ciullin	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	6.5
Clò	No	Unclear	Yes	No	Unclear	Yes	Yes	4
Gazzola	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	6.5
Mazzotta	No	Yes	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	4.5
Pepe	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	6.5
Porcelli	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	6.5
Short	No	Yes	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	4.5
Stephens	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	6.5
Thouvenin	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	6
Torti	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Yes	6
Yin	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	6

Q1 =Appropriateness of design to meet the aims; Q2 = Adequate description of the data; Q3= Report the response rates; Q4= Adequate representativeness of the sample to total; Q5= Clearly stated aims and likelihood of reliable and valid measurements; Q6 = Assessment of statistical significance; Q7= Adequate description of statistical methods. Yes = 1 point; Unclear = 0.5 points; No = 0 points.

6. CONCLUSÕES

Os resultados da presente revisão sistemática e metanálise associam a infecção pelo HIV a um aumento no risco para fraturas vertebrais . A prevalência variou de acordo com as formas de avaliação utilizada pelos diferentes estudos, de 11,2% na fraturas vertebrais clínicas para 21,1% nas fraturas morfométricas. Além disso, quando comparados com pessoas não infectadas, os indivíduos com HIV apresentaram 2.3 vezes mais chances de apresentarem fraturas vertebrais, indiferente de gênero e idade. Apesar de fatores - como o tabagismo, uso de corticoides, o tempo e o tipo de terapia antirretroviral - frequentemente associados às alterações ósseas na população infectada pelo HIV não terem sido investigados no presente estudos, nossos resultados poderiam justificar a presença da avaliação da fratura vertebral em diretrizes e recomendações para avaliação da saúde óssea nesta população. No entanto, são necessários novos estudos controlados e longitudinais que lancem mão de métodos padronizados de avaliação da fratura vertebral para elucidar o real impacto da infecção pelo HIV nas fraturas vertebrais e consequentemente na qualidade óssea.

REFERÊNCIAS

- ABERG, J. A. *et al.* "Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America." **Clin Infect Dis** 58(1): 1-10, 2014.
- ABRAHAMSEN, B. *et al.* "Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review." **Osteoporos Int** 20(10): 1633-1650, 2009.
- AZIZ, N. *et al.* "Association of Blood Biomarkers of Bone Turnover in HIV-1 Infected Individuals Receiving Anti-Retroviral Therapy (ART)." **J AIDS Clin Res** 5, 2014.
- BALLANE, G. *et al.* "Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures." **Osteoporos Int** 28(5): 1531-1542, 2017.
- BLACK, D.M. *et al.* Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. **J Bone Miner Res** 14, 821-828, 1999.
- BOLLAND, M. J. *et al.* "Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV: A meta-analysis." **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 96(9): 2721-2723, 2011.
- BONJOCH, A. *et al.* "High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: A longitudinal cohort study." **AIDS** 24(18): 2827-2833, 2010.
- BRENCHLEY, J. M. *et al.* "Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection." **Nat Med** 12(12): 1365-1371, 2006.
- BROWN, T. T. & R. B. QAQISH. "Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review." **AIDS** 20(17): 2165-2174, 2006.
- BROY, S. B. "The Vertebral Fracture Cascade: Etiology and Clinical Implications." **J Clin Densitom** 19(1): 29-34, 2016.
- CASADO, J. L. *et al.* "Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients." **Osteoporosis International** 25(3): 1071-1079, 2014.
- CAULEY, J. A. *et al.* "Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures." **Nat Rev Endocrinol** 10(6): 338-351, 2014.
- CHRISTIANSEN, B. A. & M. L. BOUXSEIN. "Biomechanics of vertebral fractures and the vertebral fracture cascade." **Curr Osteoporos Rep** 8(4): 198-204, 2010.
- COMPSTON, J. "Osteoporosis and fracture risk associated with HIV infection and treatment." **Endocrinol Metab Clin North Am** 43(3): 769-780, 2014.

COSMAN, F. *et al.* "Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis." **Osteoporos Int** 25(10): 2359-2381, 2014.

DAMILAKIS, J. *et al.* "Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis." **Eur Radiol** 20(11): 2707-2714, 2010.

DIACINTI, D. *et al.* "Vertebral morphometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for osteoporotic vertebral fractures assessment (VFA)." **Radiol Med** 117(8): 1374-1385, 2012.

EASTELL, R. *et al.* "Classification of vertebral fractures." **J Bone Miner Res** 6(3): 207-215, 1991.

ESCOTA, G. V. *et al.* "Vitamin D and calcium abnormalities in the HIV-infected population." **Endocrinol Metab Clin North Am** 43(3): 743-767, 2014.

FERRAR, L., *et al.* "Identification of vertebral fractures: an update." **Osteoporos Int** 16(7): 717-728, 2005.

FINK, H. A. *et al.* "What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa?" **J Bone Miner Res** 20(7): 1216-1222, 2005.

GAZZOLA, L., A. *et al.* "Assessment of radiological vertebral fractures in HIV-infected patients: clinical implications and predictive factors." **HIV Med** 16(9): 563-571, 2015.

GENANT, H. K. *et al.* "Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique." **J Bone Miner Res** 8(9): 1137-1148, 1993.

GRADOS, F. *et al.* "Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures." **Joint Bone Spine** 76(3): 241-247, 2009.

HUTTON, B. *et al.* "The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations." **Ann Intern Med** 162(11): 777-784, 2015.

KLOTZBUECHER, C. M. *et al.* "Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis." **J Bone Miner Res** 15(4): 721-739, 2000.

LEE, J. H. *et al.* "A systematic review of diagnostic accuracy of vertebral fracture assessment (VFA) in postmenopausal women and elderly men." **Osteoporos Int** 27(5): 1691-1699, 2016.

MCCLOSKEY, E. V. *et al.* "The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials." **Osteoporos Int** 3(3): 138-147, 1993.

MCCOMSEY, G. A. *et al.* "Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202." **J Infect Dis** 203(12): 1791-1801, 2011.

MELTON, L. J. *et al.* "Prevalence and incidence of vertebral deformities." **Osteoporos Int** 3(3): 113-119, 1993.

NEGREDO, E. *et al.* "Switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: changes in bone turnover markers and circulating sclerostin levels." **J Antimicrob Chemother** 70(7): 2104-2107, 2015.

O'NEILL, T. W. *et al.* "The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study." **J Bone Miner Res** 11(7): 1010-1018, 1996.

OEI, L. *et al.* "Review of radiological scoring methods of osteoporotic vertebral fractures for clinical and research settings." **Eur Radiol** 23(2): 476-486, 2013.

PALELLA, F. J. *et al.* "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators." **N Engl J Med** 338(13): 853-860, 1998.

PANTALEO, G. *et al.* "The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection." **N Engl J Med** 328(5): 327-335, 1993.

PORCELLI, T. *et al.* "Role of bone mineral density in predicting morphometric vertebral fractures in patients with HIV infection." **Osteoporos Int** 25(9): 2263-2269, 2014.

RIBEIRO, T. A. *et al.* "Predictors of hip fracture mortality at a general hospital in South Brazil: an unacceptable surgical delay." **Clinics (Sao Paulo)** 69(4): 253-258, 2014.

ROSS, P. D. *et al.* "Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women." **Ann Intern Med** 114(11): 919-923, 1991.

ROUX, J. P. *et al.* "Vertebral body morphology is associated with incident lumbar vertebral fracture in postmenopausal women. The OFELY study." **Osteoporos Int** 27(8): 2507-2513, 2016.

SAUER, P. *et al.* "Spine deformity index (SDI) versus other objective procedures of vertebral fracture identification in patients with osteoporosis: a comparative study." **J Bone Miner Res** 6(3): 227-238, 1991.

SCHOUSBOE, J. T. "Epidemiology of Vertebral Fractures." **J Clin Densitom** 19(1): 8-22, 2016.

SENDUR, O. F., *et al.* "Antioxidant status in patients with osteoporosis: a controlled study." **Joint Bone Spine** 76(5): 514-518, 2009.

SHIAU, S. *et al.* "Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis." **AIDS** 27(12): 1949-1957, 2013.

SIMINOSKI, K. *et al.* "Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures." **Osteoporos Int** 16(4): 403-410, 2005.

SIMINOSKI, K. *et al.* "The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women." **Osteoporos Int** 17(2): 290-296, 2006.

SMITH-BINDMAN, R. *et al.* "A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture." **J Bone Miner Res** 6(1): 25-34, 1991.

STANG, A.. "Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses." **Eur J Epidemiol** 25(9): 603-605, 2010.

STEPHENS, K. I. *et al.* "Dual-energy x-ray absorptiometry and calculated frax risk scores may underestimate osteoporotic fracture risk in vitamin d-deficient veterans with hiv infection." **Endocr Pract** 22(4): 440-446, 2016.

THOUVENIN, Y. *et al.* "Chest Low-Dose Computed Tomography for Early Lung Cancer Diagnosis as an Opportunity to Diagnose Vertebral Fractures in HIV-Infected Smokers, an ANRS EP48 HIV CHEST Substudy." **J Acquir Immune Defic Syndr** 69(3): 299-305, 2015.

TITANJI, K. *et al.* "Dysregulated B cell expression of RANKL and OPG correlates with loss of bone mineral density in HIV infection." **PLoS Pathog** 10(10): e1004497, 2014.

TORRES, R. A. & W. LEWIS. "Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects." **Lab Invest** 94(2): 120-128, 2014.

UEMURA, Y. *et al.* "Comparison of expert and nonexpert physicians in the assessment of vertebral fractures using the semiquantitative method in Japan." **J Bone Miner Metab** 33(6): 642-650, 2015.

WALKER-BONE, K.. "Recognizing and treating secondary osteoporosis." **Nat Rev Rheumatol** 8(8): 480-492, 2012.

WARRINER, A. H. *et al.* "Bone alterations associated with HIV." **Curr HIV/AIDS Rep** 11(3): 233-240, 2014.

YIN, M. T. *et al.* "Fractures after antiretroviral initiation." **AIDS** 26(17): 2175-2184, 2012.

YIN, M. T. *et al.* "Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: A longitudinal study." **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 97(2): 554-562 2012.

ZENG, X. *et al.* "The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review." **J Evid Based Med** 8(1): 2-10, 2015.

ANEXO A- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

ScholarOne Manuscripts

14/07/17 12:08

ScholarOne Manuscripts™

Melissa Premoor ▾ Instructions & Forms Help Log Out

JBMR **ASBMR**
The American Society for Bone and Mineral Research

Home / Author / Review

Author Dashboard / **Submission Confirmation**

DO NOT USE YOUR BROWSER BACK BUTTON. TO EXIT THIS PAGE, PLEASE CLOSE YOUR BROWSER WINDOW OR CLICK ON THE RETURN TO DASHBOARD BUTTON, IF AVAILABLE.

Submission Confirmation



Thank you for your submission

Submitted to: Journal of Bone and Mineral Research

Manuscript ID: M17070463

Title: HIV and Vertebral Fractures: a Systematic Review and Metaanalysis

Authors: Eha, Thales
Copes, Rafaela
Comin, Fabio
Compton, Juliet
Premoor, Melissa

Date Submitted: 14-Jul-2017

[Author Dashboard](#)

SCHOLARONE™



© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2017. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.
ScholarOne Manuscript Patents #7,257,767 and #7,263,655.

ANEXO B – REGISTRO DO PROJETO NO PROSPERO

UNIVERSITY *of York*
Centre for Reviews and Dissemination


National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

HIV and vertebral fractures: a systematic review protocol

Melissa Premaor, Juliet Compston, Fabio Comim, Rafaela Copes, Thales Ilha

Citation

Melissa Premaor, Juliet Compston, Fabio Comim, Rafaela Copes, Thales Ilha. HIV and vertebral fractures: a systematic review protocol. PROSPERO 2016:CRD42016048702 Available from http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO_REBRANDING/display_record.asp?ID=CRD42016048702

Review question(s)

Is HIV infection and/or antiretroviral therapy associated with high rates of vertebral fractures?

Searches

The search for studies will be performed in EMBASE (Elsevier), PubMed, the Regional Library of Medicine (BIREME), and the Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR).

Also, some studies will be selected based on the reference lists of the included articles.

Studies written in any language and with no publication date limits will be considered.

The terms used include the Descriptors in Health Sciences (DeCS), MeSH and Emtree (EMBASE) terms, which will be modified for each database.

Types of study to be included

Randomized controlled trials, cohort studies, cross-sectional and case-control studies will be included.

Animal and in vitro studies and other study designs will be excluded.

Condition or domain being studied

Spine fractures.

Participants/ population

Inclusion: men and women aged over 18 years, HIV-positive with or without antiretroviral therapy.

Exclusion: men and women younger than 18 years or without HIV infection, articles on other subjects and animal studies.

Intervention(s), exposure(s)

We will include studies that have evaluated both morphometric or clinical vertebral fractures.

Will exclude studies that have evaluated specific cohorts of patients with HIV (for example, studies that assess a particular variable only in patients e.g. HIV with hepatitis-C, or just HIV with lipodystrophy).

Comparator(s)/ control

Intervention: 1) antiretroviral therapy, 2) HIV-positive people.

Control: 1) HIV-naïve therapy, 2) healthy people.

Context

With the advent of antiretroviral therapy, the survival of HIV-positive individuals has increased. Consequently, the spectrum of comorbidities they exhibit has increased.

Many of these comorbidities, usually common in older people, arise at an early stage in individuals infected with HIV and one of the affected systems is the skeleton. Reduction in bone mineral density (BMD) has been reported in HIV-infected patients regardless of sex and age (Brown & Quaqish 2006).

Although studies showing the incidence and prevalence of fractures in HIV-infected patients have different designs with regard to the sample size, gender included, study population, type of fracture, and fracture assessment, the vast majority of studies show a significant increase in the risk of fracture (Compston 2014).

Vertebral fractures are common in people with osteoporosis in the general population and, recently, studies have demonstrated an increased prevalence in HIV patients (Gazzola et al. 2015). However, the actual prevalence and incidence are not well established. Thus a systematic review and metaanalysis would help to quantify this problem.

The clinical complications caused by vertebral fractures are multiple, and include chronic pain, depression, deformities, loss of independence and increased mortality (Kanis et al. 2013). These factors not only reduce the quality of life of HIV patients but also impose a burden on the health care system.

Furthermore, this project is justified by the need to know the frequency of fractures in this population. This knowledge can be useful for strategic planning in the prevention and treatment of this comorbidity in this population.

Outcome(s)

Primary outcomes

Prevalence of vertebral fractures.

Incidence of vertebral fractures.

A follow-up of, at least, twenty-four weeks for incident fractures.

Secondary outcomes

Hazard ratio of bone fractures.

A follow-up of, at least, twenty-four weeks.

Data extraction, (selection and coding)

Selection process:

The selection of the studies will be performed by two protocol members independently. Firstly the studies will be screened based on their titles and abstracts. The studies that cannot be ruled out in this procedure will have their full texts evaluated. Also, for all selected items, the full text will be sought, and their eligibility will be double-checked.

If there is no agreement between the two reviewers regarding the identification, eligibility, and inclusion of items, they will be checked again by a third and a fourth reviewer, if necessary.

The articles meeting the inclusion and exclusion criteria will be included in the review.

Data collection process:

The data will be extracted, independently, by two protocol members (TSI and MMC). The agreement between the two extractors should be 100%. In the cases where there will be no agreement, a third and a fourth party will adjudicate.

Data items:

The following data will be obtained from the clinical trials: author, study year, journal, number subjects included per arm, losses per arm, gender, mean age, ethnicity, intervention in each arm (type of antiretroviral therapy and/or healthy control), inclusion criteria, exclusion criteria, randomization, blinding, follow-up, adjustments for confounding factors, viral load, CD4, fracture evaluation (clinical or morphometric), primary outcomes (prevalence

of fractures and incidence of fractures), secondary outcomes (hazard ratio).

The following data will be obtained from the cohort studies: author, study year, journal, number subjects included, losses, gender, mean age, ethnicity, study factor (type of antiretroviral therapy, duration of the disease, and/or healthy control), inclusion criteria, exclusion criteria, follow-up, adjustments for confounding factors, viral load, CD4, fracture evaluation (clinical or morphometric), primary outcomes (prevalence of fractures and incidence of fractures), secondary outcomes (hazard ratio).

Where any of this data cannot be extracted from the full text of the study, the authors will be contacted.

Risk of bias (quality) assessment

The assessment of the risk of bias of the included studies will be performed independently by two authors and will be ranked as high, low and uncertain. Possible discrepancies will be adjudicated by the other protocol members.

For RCTs, bias risk assessment will be conducted by the Cochrane Collaboration tool (Higgins, Altman, Sterne, 2011).

For cohort studies, the Newcastle-Ottawa scale will be applied (Wells et al., 2015).

Strategy for data synthesis

Data about the prevalence and incidence of vertebral fracture will be summarized separately. The frequencies of fractures will be combined across studies using both fixed and random effects models. A combined prevalence and a combined incidence and their respective 95% confidence intervals will be calculated. Heterogeneity between the studies in effect measures will be assessed using both the Chi-square test and the I-squared statistic. We will consider an I-squared value greater than 50% as indicative of substantial heterogeneity. We will conduct sensitivity analyses based on study quality and study populations. We will also assess evidence of publication bias using funnel plots.

For the outcomes for which meta-analysis is not possible, we will provide a narrative synthesis of the findings from the included studies, structured around the type of intervention, the target population characteristics, the type of outcome and the intervention content.

Analysis of subgroups or subsets

If the necessary data are available, subgroup analyses will be done for gender, HIV-naïve therapy or antiretroviral therapy, viral load or CD4 count, and evaluation of the vertebral fracture (clinical or morphometric).

Dissemination plans

A paper will be submitted to a leading journal in this field. Furthermore, should the findings of the review warrant a change in practice, a summary report will be prepared and sent to the Brazilian Health System.

Contact details for further information

Melissa Premaor

Sala 1337 Predio 26 Avenida Roraima, 1000 Campus UFSM Santa Maria, RS, Brazil 97105-900

premaor@ufsm.br

Organisational affiliation of the review

Federal University of Santa Maria

<http://site.ufsm.br>

Review team

Dr Melissa Premaor, Federal University of Santa Maria
Professor Juliet Compston, University of Cambridge
Dr Fabio Comim, Federal University of Santa Maria
Mrs Rafaela Copes, Federal University of Santa Maria

Mr Thales Ilha, Federal University of Santa Maria

Anticipated or actual start date

24 September 2016

Anticipated completion date

12 October 2017

Funding sources/sponsors

Federal University of Santa Maria

Conflicts of interest

None known

Language

English

Country

Brazil

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Anti-Retroviral Agents; HIV Infections; Humans; Osteoporotic Fractures; Risk; Risk Factors; Spinal Fractures; Treatment Outcome

Stage of review

Ongoing

Date of registration in PROSPERO

03 October 2016

Date of publication of this revision

03 October 2016

Stage of review at time of this submission	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

The information in this record has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

ANEXO C – PRISMA 2009 CHECKLIST



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	5
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	5
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	5,6
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	6
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	6,7
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	7
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	7
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	8
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	8



PRISMA 2009 Checklist

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	8
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	8
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	8
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	9, 21
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	9, 22
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	9,10
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	9,10
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	9,10
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	10
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	11
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	11,12,13
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	14
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	14

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

