

**ROSA ALMEIDA AFONSO**

**Eficácia da suplementação de vitamina D nos pacientes infectados pelo HIV-1 com níveis insuficientes (10-30 ng/ml)**

Dissertação apresentada ao Instituto de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Doenças tropicais e Saúde internacional

Área de concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional  
Orientador: Prof. Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb

**São Paulo**  
**2019**

Ficha catalográfica

Elaborada pela Biblioteca do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo – Bibliotecário Carlos José Quinteiro, CRB-8 5538

© Reprodução autorizada pelo autor

Afonso, Rosa Almeida

Eficácia da suplementação de vitamina D nos pacientes infectados pelo HIV-1 com níveis insuficientes (10-30ng/ml) / Rosa Almeida Afonso. – São Paulo, 2019.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional

Orientador: Jorge Simão do Rosário Casseb

Descritores: 1. VITAMINA D – APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS.  
2. HIV.

**USP/IMTSP/BIB-03/2019.**

---

***AGRADECIMENTOS***

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus com sua infinita sabedoria e bondade permitiu que eu chegasse até aqui.

Ao meu orientador Professor Dr. Jorge Casseb, que me aceitou como sua aluna e com sua sabedoria e experiência me conduziu a realização de um sonho;

Ao Dr Danilo Chiaradia Finamor que com sua grande experiência no assunto enriqueceu este estudo com orientações importantes, portanto com gratidão o considero meu co orientador;

A Mariana Monteiro, enfermeira do ambulatório e minha amiga que com seu profissionalismo, me ajudou em etapas importantes do trabalho;

Ao Wagner Alves, meu amigo e colega de mestrado que me ajudou e orientou do início ao fim deste trabalho;

A Angela Fernandes, minha irmã de coração que auxiliou e me incentivou neste estudo;

Aos meus pais Inês e Valdemar (in memoriam) que com seu amor e trabalho me proporcionaram subir degraus mais altos do estudo;

Aos participantes deste estudo pela confiança e pelo empenho em executar as orientações;

Ao meu marido e todos os meus amigos que se alegraram comigo e torceram pela minha vitória.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

## EPÍGRAFE

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

(Leonardo da Vinci)

RESUMO

## RESUMO

Afonso RA. Eficácia da suplementação de vitamina D nos pacientes infectados pelo HIV-1 com níveis insuficientes (10-30 ng/ml) (dissertação). São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2019.

A hipovitaminose D hoje é considerada uma pandemia suas causas e consequências tem sido muito estudadas. Quando a população atendida é de pessoas vivendo com HIV/Aids as comorbidades parecem ser abreviadas tanto pela infecção viral como pela introdução da TARV. A Infecção Pelo HIV, apesar da terapia antirretroviral aumentar a expectativa de vida dos portadores do vírus, novos desafios se impõe no manejo clínico dos pacientes, tais como alterações neurológicas, distúrbios metabólicos como dislipidemias, lipodistrofia, resistência à insulina e osteopenia e osteoporose.. O objetivo foi avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D em pacientes infectados pelo HIV, a despeito de tudo que é sabido de complicações e comorbidades advindas da infecção e dos efeitos adversos da terapia antirretroviral. Realizou-se um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego, onde metade da coorte de 36 PVHA foram suplementadas com vitamina D (grupo 1) por 06 meses e 37 PVHA (grupo 2) com placebo. Como resultado verificou-se que a suplementação de colecalciferol (vitamina D3) foi eficaz, 80% dos pacientes tiveram níveis sanguíneos normalizados em seis meses de uso. Importante destacar a significância que houve em relação aos níveis de vitamina D e fumo, além disso o grupo que suplementou com vitamina teve resultado significativo( $p < 0,001$ ) em relação ao aumento dos linfócitos TCD4. O Efavirenz pode influir de maneira negativa nos níveis de vitamina D e que a suplementação se faz necessária como um provável coadjuvante na melhora do CD4 e a dosagem adequada resulta na eficácia do tratamento.

Descritores: 1.VITAMINA D – APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS. 2. HIV.

***ABSTRACT***

---

## ABSTRACT

Afonso RA. *Efficacy of vitamin D supplementation in HIV-1 infected patients with insufficient levels (10-30 ng/ml)* (dissertation). São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2019.

Hypovitaminosis D today is considered a pandemic its causes and consequences have been much studied. When the population served is people living with HIV / AIDS, the comorbidities seem to be shortened by both viral infection and the introduction of ART. HIV infection, although antiretroviral therapy increases the life expectancy of HIV patients, new challenges are imposed in the clinical management of patients, such as neurological changes, metabolic disorders such as dyslipidemia, lipodystrophy, insulin resistance and osteopenia and osteoporosis. The aim of this study was to evaluate the efficacy of vitamin D supplementation in HIV-infected patients, despite the known complications and comorbidities of the infection and the adverse effects of antiretroviral therapy. A double-blind, randomized, controlled clinical trial was conducted in which half of the cohort of 36 PLHA were supplemented with vitamin D (group 1) for 6 months and 37 PLHA (group 2) with placebo. As a result cholecalciferol (vitamin D3) supplementation was found to be effective, 80% of patients had normalized blood levels at six months of use. It is important to highlight the significance of vitamin D and smoking levels, and the group that supplemented with vitamin had a significant result ( $p < 0.001$ ) in relation to the increase in CD4 T lymphocytes. Efavirenz may have a negative effect on vitamin D levels and that supplementation is necessary as a likely adjunct to CD4 enhancement and adequate dosing results in treatment efficacy

Keywords: 1.VITAMIN D - APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES. 2. VIH.

LISTA DE ABREVIATURAS

## Lista de Abreviaturas

LIM 56	Laboratório de Investigações Médicas
ADEE3002	Ambulatório de Imunodeficiências Secundárias
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/Aids
HIV	Human Immunodeficiency Virus
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
TARV	Terapia antirretroviral
ARV	Antirretrovirais
REDCAP	Research Electronic Data Capture
HCMED	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
CME	Comissão Externa de Monitoramento
DEXA	Densitometria óssea
NHANES	The National Health and Nutrition Examination Survey
VTD	Vitamina D
PTH	Paratormônio
P	Fósforo sérico
CTX	Carboxitelopectídeo
P1NP	Pro peptídeo amino-terminal
Ca T	cálcio total
Cai	cálcio iônico
Ur	Uréia
Cr	creatinina
VDR	receptor de vitamina D
IMC	Índice de Massa Corporal

**LISTA DE FIGURAS**

## Lista de Figuras

Figura 1 - Metabolismo da vitamina D .....	23
Figura 2 - Biologia das células ósseas.....	27
Figura 3 - Gráfico de perfis médios dos resultados dos exames laboratoriais realizado pelos participantes da pesquisa, por grupo de tratamento.....	58

---

***LISTA DE TABELAS***

## Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Tabela de variáveis que caracterizam os participantes dos grupos 1 e 2 .....	56
Tabela 2 -	Medidas descritivas e resultados do teste t pareado aplicados às medidas dos.....	59
Tabela 3 -	Medidas descritivas e resultados do teste t pareado aplicados às medidas dos.....	60
Tabela 4 -	Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável CD4.....	61
Tabela 5 -	Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável .....	62
Tabela 6 -	Resultados do teste de contrastes para comparação das médias de VTD entre os.....	63
Tabela 7 -	Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável Ca t. ....	64
Tabela 8 -	Resultados do teste de contrastes para comparação das médias de Cálcio total (Ca t) .....	64
Tabela 9 -	Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável .....	65
Tabela 10 -	Resultados do teste de contrastes para comparação das médias de Cálcio iônico.....	66
Tabela 11 -	Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável P. ....	66
Tabela 12 -	Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável .....	67
Tabela 13 -	Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável .....	67
Tabela 14 -	Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável Cr.....	68
Tabela 15 -	Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável .....	68
Tabela 16 -	Resultados do teste de contrastes para comparação das médias de PTH entre os.....	69
Tabela 17 -	Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável .....	70
Tabela 18 -	Resultados do teste de correlação de Pearson entre o VTD e as medidas selecionadas .....	71
Tabela 19 -	Resultados do teste de correlação de Pearson entre o VTD e as medidas selecionadas .....	72

## SUMÁRIO

## Sumário

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	Revisão da Literatura	22
1.1.1	Epidemiologia da vitamina D	22
1.1.2	Definição de hipovitaminose D	25
1.1.3	Formação óssea	25
1.1.4	Composição do tecido ósseo	27
1.1.5	Marcadores ósseos	29
1.2	Vitamina D e alterações metabólicas	30
1.3	Vitamina D e sistema Imune	31
1.4	Hipovitaminose D e HIV	33
1.5	Suplementação de vitamina D pessoas vivendo com HIV	39
2	OBJETIVOS	42
2.1	Objetivo Geral	42
2.2	Objetivo Específico	42
3	MÉTODOS	44
3.1	Desenho do estudo	44
3.2	Descrição do Centro de Pesquisa	44
3.3	Amostra	44
3.4	Pacientes de Estudo	45
3.5	Marcadores ósseos	46
3.6	Seleção de participantes	47
3.7	Critérios de inclusão	47
3.8	Critérios de exclusão	48
3.9	Riscos	49
3.10	Benefícios	49
3.11	Diagrama do Estudo	50
3.12	Análise estatística	51
3.12.1	Análise descritiva	51
3.12.2	Modelo linear misto	51
4	RESULTADOS	55
4.1	Viés de Estudo	55
4.2	Caracterização dos participantes	56
4.3	Exames Laboratoriais	58

4.4	Modelo linear misto	61
4.4.1	CD4	61
4.4.2	Vitamina D	62
4.4.3	Cálcio total (Ca t)	64
4.4.4	Cálcio iônico (Cai)	65
4.4.5	Fósforo (P)	66
4.4.6	Glicose	67
4.4.7	Uréia	67
4.4.8	Creatinina	68
4.4.9	Paratormônio (PTH)	68
4.4.10	Osteocalcina	70
4.5	Correlação de Pearson	71
4.5.1	Grupo 1	71
4.5.2	Grupo 2	72
5	DISCUSSÃO	74
6	CONCLUSÃO	81
7	REFERÊNCIAS	84

## INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

A Infecção pelo HIV, apesar da terapia antirretroviral aumentar a expectativa de vida dos portadores do vírus, impõe desafios no manejo clínico dos pacientes, tais como alterações neurológicas, distúrbios metabólicos como dislipidemias, lipodistrofia, resistência à insulina. Com o crescente interesse de estudiosos e profissionais de saúde na vitamina D e suas funções, que vão além de uma vitamina, é considerada hoje um hormônio, devido a sua estrutura química e a presença de seus receptores VDR em quase todas as células do organismo humano, não poderia deixar de ser foco de estudos também em HIV. No estudo realizado por Stephanie et al, 2014 e através dos surpreendentes resultados preliminares, onde foram analisados uma amostra de 98 pacientes, deparou-se com uma alta prevalência de deficiência de vitamina D, acima de 80 %, o que representa uma elevação em relação ao que encontramos na literatura para a população geral, que fica em torno de 40 %<sup>(1)</sup>. Alta prevalência de hipovitaminose D tem como fatores a baixa exposição a luz solar, aspectos nutricionais, interações medicamentosas e também está associada a infecções pelo vírus da hepatite C e HIV. Portanto quando analisamos todos os aspectos de vida de uma pessoa HIV, a infecção pelo vírus, medicamentos de uso contínuo, associados ao estilo de vida e alimentação, muitas vezes com várias restrições, entendemos a necessidade de uma intervenção precoce e eficaz. Num levantamento realizado em 2015 no Ambulatório de Imunodeficiências Secundárias – ADEE-3002 com 382 pacientes dos 500 cadastrados, encontramos hipovitaminose D, ou seja, níveis sanguíneos abaixo de 30 ng/ml em 76,4% destes pacientes e quando analisamos fatores com

hiperglicemia, aumento de LDL- colesterol e triglicérides, comparando pacientes com hipovitaminose e níveis normais de vitamina D, encontramos resultados significantes ( $p < 0,001$ ) nos pacientes com hipovitaminose D.

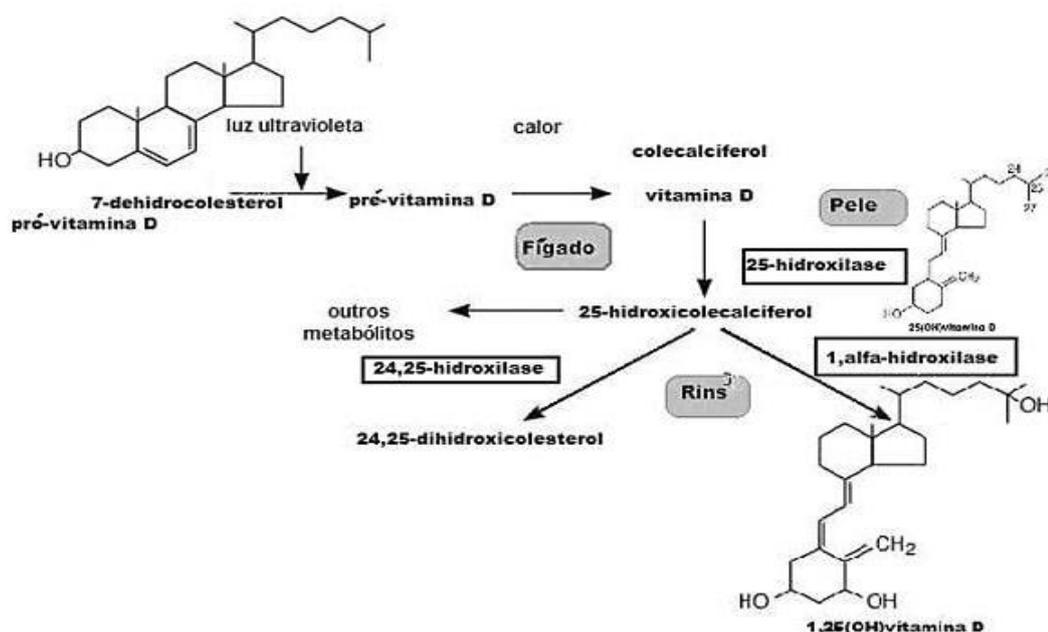
## 1.1 Revisão da Literatura

### 1.1.1 Epidemiologia da vitamina D

A vitamina D nada mais é do que um composto lipossolúvel, sendo considerado um hormônio esteroide presente em quase todos os tecidos, como cérebro, ilhotas pancreáticas, ossos, musculatura esquelética, rim, intestino, pele, paratireoide, hipófise, mama, linfócitos e monócitos. Ela está envolvida na diferenciação de monócitos a macrófagos, proliferação e imunomodulação celular<sup>2,3</sup>.

No início do século passado, a vitamina D era considerada um micronutriente e a sua administração através do óleo de fígado de bacalhau curava crianças com raquitismo<sup>4,5</sup>. Foi na década de 30 que se descobriu que através da exposição à luz solar sintetizava-se vitamina D<sub>3</sub> na pele e era transportada até o fígado convertendo-se 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, chegando até os túbulos renais na sua forma ativa a 1, 25 di hidroxivitamina D<sub>3</sub><sup>2</sup>. Os níveis séricos de cálcio ionizado devem se manter dentro de uma faixa estreita de variação e, em caso de queda as paratireoides liberam o paratormônio PTH e uma cascata de reações para elevar os níveis de cálcio. Nos rins o PTH aumenta a síntese de vitamina D ativa, a 1,25 OH vitamina D<sub>3</sub> e reduz a excreção urinária de cálcio e excreção de fósforo. Este mecanismo é importante, pois evita a formação do complexo cálcio-fósforo, o que levaria a diminuição de cálcio livre disponível. Nos osso a vitamina D age em sinergismo com o PTH , mobilizando cálcio e fósforo, pois induz a diferenciação

celular das células precursoras em osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea.. Atua ainda sobre os osteoblastos maduros, aumentando a expressão de fosfatase alcalina, osteocalcina e osteoponina. Favorece a absorção de cálcio no duodeno e fósforo no jejuno e íleo, também atua através de seus receptores presentes na paratireóide inibindo a secreção de PTH e normalizando a calcemia <sup>6</sup>.



fonte: Metabolism of Vitamin D. [http://www: Uptodate.com/](http://www.Uptodate.com/)

**Figura 1 - Metabolismo da vitamina D**

A partir da década de 60 a vitamina D passou a ser encarada como um hormônio, se caracteriza como um conjunto de moléculas secosteróides derivadas da 7-desidrocolesterol ou pró vitamina D, estudos demonstram que colecalciferol e ergosterol são pró- hormônios isto devido a sua estrutura química que mais parece a de um hormônio, ao contrário das vitaminas que possuem em sua estrutura química o grupamento amina e também devido a presença de receptores da vitamina D VDR em quase todas as células do nosso corpo<sup>7</sup>. A deficiência de vitamina D teve sua

prevalência muito aumentada após a revolução industrial, como causa o raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos. A baixa ingestão de fontes alimentares, a baixa exposição solar, redução da absorção intestinal e da atividade da 1–hidroxilase renal, bem como uso de drogas que interfiram no metabolismo da vitamina, também são causas de deficiência<sup>8</sup>. O processo de mineralização óssea em adultos ocorre com a deposição de cálcio e fósforo na matriz orgânica do osso após esta ter sido sintetizada e depositada pelos osteoblastos. Então para uma mineralização normal é necessário que existam cálcio e fósforo em quantidades adequadas nos sítios de mineralização e suas funções metabólicas e de transporte dos osteoblastos e condrócitos estejam intactas. Se os osteoblastos continuam a produzir componentes da matriz que não podem ser mineralizadas adequadamente, surgem o raquitismo e a osteomalácia<sup>8</sup>. Nos conceitos atuais a pele é o único sítio capaz de sintetizar a vitamina D, a derme e epiderme produzem pró- vitamina D e os raios ultravioletas conjugam as pontes de hidrogênio convertendo em pré – vitamina D que será transformada em vitamina D em 24 horas<sup>9</sup>. Quando ingerida através de fontes alimentares a vitamina D é absorvida no intestino delgado e incorporada a quilomicrons e transportada até o fígado, a partir desta etapa o metabolismo é igual a vitamina sintetizada pela pele<sup>10</sup>. Atualmente a deficiência de vitamina D é reconhecida como uma pandemia, acredita-se que a baixa exposição solar seja a maior causa<sup>11</sup>. Estudos recentes realizados em Minas Gerais falam de prevalência de deficiência de vitamina D de cerca de 42 % e o estudo populacional de NHANES mostra que 90% sofre de insuficiência dessa vitamina<sup>12</sup>. Numa revisão sistemática avaliando a população mundial encontrou-se que os maiores níveis de vitamina foram encontrados nas populações da América do Norte, não se observou variação entre os gêneros e aqueles em maior risco de deficiência são os recém-nascidos e institucionalizados<sup>13</sup>.

### 1.1.2 Definição de hipovitaminose D

O biomarcador 25 (OH) vitamina D sérica é o mais estável e traduz o estoque corporal, sendo por isso comumente utilizado para avaliar os níveis de vitamina D no organismo. A classificação destes níveis está dividida em suficiente, insuficiente e deficiente, sendo que os valores referenciados para estes níveis formam baseados em estudos populacionais. Os padrões utilizados no Hospital das Clínicas, onde níveis séricos da 25 (OH) vitamina D, níveis séricos de 30 – 100 ng/ml estão classificados como suficiência, de 10-30 ng/ml insuficiência e abaixo de 10 ng/ml são considerados como deficiência.

A sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda que as concentrações de 25(OH) D acima de 30 ng/ml são desejáveis, pois níveis acima disso tem evidentes benefícios no que se refere a saúde osteometabólica e redução de quedas com nível de Evidência B. Os valores discutidos literatura médica baseada em estudos populacionais sobre homeostase de cálcio e fósforo e saúde óssea estão entre 20 e 32 ng/ml, além disso especialistas concordam que o para a correção do hiperparatireoidismo secundário, redução do risco de quedas e fraturas o nível adequado seja a partir de 30 ng/ml e níveis séricos abaixo de 29 ng/ml até 20 ng/ml são classificados como deficiência<sup>14</sup>.

### 1.1.3 Formação óssea

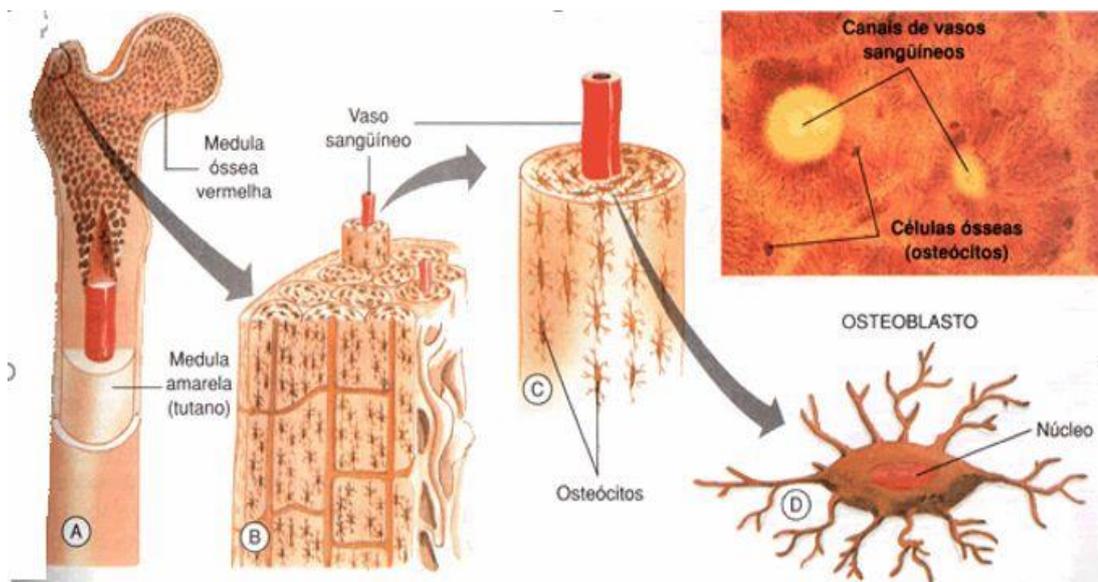
Motta<sup>15</sup> descreve que o osso é um tecido constituído por células (osteócitos, osteoblastos osteoclastos), fibras colágenas e substância fundamental. Os osteoblastos são células típicas do tecido conjuntivo, provenientes de uma célula primitiva (célula mesenquimal indiferenciada). Sua função básica é a de síntese do tecido ósseo, o pró-colágeno tipo I, as proteínas da matriz extracelular, a fosfatase alcalina e a osteocalcina, sendo que já foram identificados nestas células,

receptores para estrógeno, progesterona, glicocorticóides, testosterona, estradiol e a Vitamina D3 explicando, com isso, as influências das concentrações destes elementos na formação óssea.

Osteoclastos são células originárias do tecido hematopoiético, sendo derivadas de colônias de células formadoras de macrófagos. Sua função básica é a de reabsorção óssea.

Osteócitos são as células mais abundantes do tecido ósseo, sendo células quiescentes derivadas dos osteoblastos que, uma vez terminado o seu trabalho de síntese, se recobrem de um conteúdo mineral e se situam em cavidades (lacunas). São responsáveis pela manutenção do tecido ósseo vivo, uma vez que detectam as alterações físico-químicas deste tecido, recrutando os osteoclastos e osteoblastos para as funções de síntese e reabsorção. Para que haja a integridade do tecido ósseo é necessário que haja um equilíbrio entre a formação e a destruição existindo, desta forma um equilíbrio entre a atividade dinâmica osteoblasto e osteoclasto.

O processo de crescimento do esqueleto é constituído de duas fases distintas, a de modelação óssea ou etapa de crescimento, e a fase de remodelação, que permanecerá por toda a vida e que requer um equilíbrio entre a fase de formação e destruição dando, como resultado, uma renovação da arquitetura óssea. Desequilíbrios nesta fase serão responsáveis pela alteração da resistência óssea como a osteoporose pós menopausa, onde a atividade osteoclástica é mais intensa.



Fonte: <http://www.lume.ufgrs.br>

**Figura 2 - Biologia das células ósseas**

### 1.1.4 Composição do tecido ósseo

Segundo Motta<sup>15</sup> o osso é composto por uma fração inorgânica e outra orgânica. A fração inorgânica ou não proteica representa cerca de 50% do peso da matriz óssea sendo composta, principalmente, por íons de fosfato e cálcio. Outros íons como bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato também estão presentes, porém, em pequenas quantidades.

O cálcio e fosfato estão depositados no tecido ósseo sob a forma de cristais que, aos estudos de difração ao Raio X mostram ter a estrutura da Hidroxiapatita. Estes cristais se alojam ao longo das fibras colágenas e são envolvidos por uma substância fundamental amorfa.

A manutenção dos níveis de cálcio sanguíneo depende das ações do Paratormônio (PTH) secretado pelas paratireoides se liga a receptores nos ossos, intestino e rins, estimula a captação de cálcio nestes sítios para o meio extracelular,

aumentando a concentração sérica deste e diminuindo a de fosfato, enquanto que a Calcitonina age suprimindo a mobilização do cálcio dos ossos.

O metabolismo ósseo pode ser entendido através do mecanismo de homeostase de cálcio e fósforo.

O cálcio desempenha, no nosso organismo, funções importantes como na neurotransmissão, transdução de sinal, na plasticidade sináptica, coagulação, contração muscular, componente da estrutura esquelética. O esqueleto contém a maior parte do cálcio do nosso organismo, cerca de 2 kg no homem adulto.

Conforme Motta, existe uma fração que pode ser filtrada no glomérulo renal, enquanto que a fração iônica é a que desempenha papéis fisiológicos em receptores hormonais na regulação da produção da 1,25-vitamina D3, em alvos não hormonais e é suscetível de ser transportada para as células a nível intestinal, renal e ósseo.

A manutenção destes níveis cálcio e fósforo depende da ação hormonal constituída pelo paratormônio, calcitonina e 1, 25-vitamina D3 e dos transportes que acontecem no aparelho digestivo, rim e da fixação/reabsorção óssea.

Sabe-se que com a ingestão de cerca de 1000mg de cálcio, dos quais 350 mg são absorvidos e 800mg são excretados pelas fezes, uma vez que, em torno de 150mg são secretados pelo pâncreas, vias biliares e aparelho digestivo.

Existem situações em que este balanço se encontra alterado. Assim, em períodos de intensa mineralização do esqueleto como o crescimento, na gravidez, lactação, há necessidades aumentadas de cálcio sem que os seus níveis sanguíneos sejam alterados, um dos mecanismos compensatórios é o aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo dependentes da ação sinérgica da 1, 25-vitamina D3 e paratormônio.

Uma hipercalcemia, ainda que transitória, inibe a produção de paratormônio, aumenta a atividade da 24-hidroxilase com conseqüente inativação da 1,25-

vitamina D3, deste modo, diminui a absorção intestinal de cálcio e aumenta a eliminação renal, restabelecendo a longo prazo o equilíbrio da calcemia.

O fósforo e o cálcio são fundamentais para constituir as lamelas encontrados no colágeno, já a osteocalcina e outros elementos proteicos da matriz óssea são elaborados pelos osteócitos.

O fósforo é filtrado no glomérulo, pois circula sem estar ligado a nenhuma proteína. Cerca de 70% é reabsorvido no túbulo proximal.

Nas porções restantes do néfron o fósforo praticamente não é reabsorvido, o que lhe permite ter um papel importante no equilíbrio ácido-base na medida em que o fosfato dissódico pode receber prótons sem uma alteração significativa do pH do fluido tubular.

O paratormônio (PTH) liga-se a receptores tipo que encontram-se ligados à proteína G. Tem ainda função de ativar enzimas como a quinase que vai ativar a fosforilação de proteínas que inibem o transporte de sódio e fosfato no tubo contorcido proximal, aumentando a eliminação de fosfatos o que permite que o cálcio não seja reabsorvido no osso e pela ação do PTH não seja fixado ao esqueleto, corrigindo a hipocalcemia. Esta ação é reforçada pela já descrita ação da PTH em aumentar a reabsorção renal de cálcio<sup>15</sup>.

### **1.1.5 Marcadores ósseos**

O CTX-I é um produto da quebra do colágeno tipo I, contendo ligações cruzadas de piridínio [5]. CTX-I Pró peptídeo de extensão de pró colágeno tipo I N-terminal. Definido como um marcador da formação óssea<sup>16,17</sup>.

O PINP é clivado do pro-colágeno tipo I durante o processamento quando é montado em fibrilas [5]. O PINP é gerado durante a síntese do colágeno tipo I, a proteína óssea mais abundante (90% da matriz). O colágeno tipo 1 é o principal

constituente da matriz óssea e é inicialmente sintetizado como pró colágeno 1 e após a processamento e clivagem proteolítica, resulta em dois fragmentos: o pró peptídeo tipo 1 (P1NP) e pró peptídeo carboxiterminal do pró colágeno tipo 1 (P1CP), circulam na corrente sanguínea e são classificados como marcadores de formação óssea. Portanto, os níveis séricos de P1NP são correlacionados significativamente com medidas histomorfométricas de formação óssea. Existem duas formas de P1NP no sangue: Peptídeo trimérico clivado in vivo ("intacto") e baixo peso molecular Peptídeos dissociados das cadeias  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ . O P1NP circulante é absorvido pelo receptor Scavenger nas células endoteliais do fígado e depois degradadas<sup>17</sup>.

Conforme Vieira e Avolio e colaboradores<sup>18,19</sup> em caso de osteoporose observa-se concentrações elevadas de P1NP, o que tende a cair com o tratamento de inibidores do turnover ósseo e se elevar com uso de drogas anabólicas como alendronato de sódio, que aumenta a osteogênese. Seu teor é diretamente proporcional à quantidade de colágeno depositado durante a formação óssea.

A osteocalcina é uma proteína encontrada nos ossos e nos dentes, secretada pelos osteoblastos tem característica de formação óssea e homeostase de cálcio no organismo, sendo metabolizada nos rins, razão pela qual seus níveis são afetados por disfunção renal.

## **1.2 Vitamina D e alterações metabólicas**

Estudos recentes tem mostrado interesse no papel da vitamina D em alterações metabólicas, tais como diabetes e dislipidemias<sup>22</sup>. O metabolismo estimula a liberação de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas<sup>13</sup>. tem mostrado que a deficiência de vitamina D provoca aumento da resistência à insulina e calcificação

das artérias e espessamento da camada íntima das carótidas. Também existe uma associação positiva entre deficiência de vitamina D e a aterosclerose<sup>8,23</sup>.

### 1.3 Vitamina D e sistema Imune

Indícios de que a vitamina D pode estar associada com alterações no sistema imune também tem sido investigadas, estudos feitos com ratos encontraram alterações na flora intestinal e maior número de bactérias naqueles que apresentavam deficiência de vitamina D, como também está associada ao aumento de doenças pulmonares. Efeitos similares também tem sido observados em humanos com relação à alteração na composição da flora intestinal<sup>23</sup>.

O transporte e mecanismo de ação da vitamina D no sistema imune acontece com a entrada da vitamina D na célula através do processo de difusão simples<sup>24</sup>.

A enzima alfa 1 hidroxilase presente nos túbulos renais converte a 25 hidrocoleciferol na forma ativa 1,25 (OH) vitamina D foi identificada extra renal (CYP27B1) em funções imunomoduladoras de células toll- like<sup>7</sup>.

A ativação das células toll- like em macrófagos aumentam a expressão do receptores de vitamina D (VDR), que por sua vez ativam a transcrição de DNA dos elementos respondedores de vitamina D alocados na região reguladora dos genes - alvo do calcitriol, resultando na produção de peptídeos antimicrobianos, as catelicidinas, com ampla ação contra fungos, vírus, bactérias e mico bactérias, sendo essa resposta do sistema imune atrelada aos níveis circulantes de 25 (OH) vitamina D<sup>5,23</sup>. Além disso, segundo Wallis<sup>26</sup> a vitamina D tem função de modulação de diferenciação, proliferação, ativação e morte celular. Níveis acima de 20 ng/ml

são necessários para manter as funções imunológicas, portanto a deficiência de vitamina D significa um risco aumentado de adquirir doenças infecciosas, bem como resultados mais desfavoráveis em pacientes com infecções<sup>26,27</sup>.

Sabemos que a sepse é uma das principais causas de morbi mortalidade em pacientes críticos no mundo todo e as taxas de mortalidade passam de 200.000 ao ano em diversos países. Trata-se de uma resposta desregulada do organismo a infecções e sem não foram tratadas evoluirá para sepse grave e até falência de múltiplos órgãos, conseqüentemente levando a morte do paciente. Estudos sugerem que nutrientes e oligoelementos, como a vitamina D podem ter efeito positivo sob a sepse, melhorando o estado do paciente. Já entendemos que a vitamina D tem papel na regulação da resposta inflamatória atuando sobre as catelicidinas que são peptídeos antimicrobianos endógenos. Portanto, desfechos clínicos tem sido positivos com redução de mortalidade, quando se faz suplementação com colecalciferol em altas doses, atingindo níveis séricos adequados de 25 OH vitamina D<sup>28,30</sup>.

Finamor<sup>31</sup> em seu estudo afirma que polimorfismos genéticos tem associação com deficiência de vitamina D3. Pacientes com Vitiligo (nove) e Psoríase (dezesesseis) foram suplementados com altas dose de vitamina D3 (35.000UI ao dia) ao longo de seis meses. Após o tratamento os níveis de vitamina D aumentaram significativamente (de  $14,9 \pm 7,4$  para  $106,3 \pm 31,9$  ng / ml e de  $18,4 \pm 8,9$  para  $132,5 \pm 37,0$  ng / ml) e os níveis de PTH diminuiram significativamente (de  $57,8 \pm 16,7$  para  $28,9 \pm 8,2$  pg / ml e de  $55,3 \pm 25,0$  a  $25,4 \pm 10,7$  pg / ml).

O Índice de Gravidade e Área de Psoríase (PASI) melhorou significativamente nos nove pacientes com psoríase. Quatorze dos dezesseis pacientes com vitiligo apresentaram 25 a 75% de repigmentação. A ureia sérica, a creatinina e o cálcio (total e ionizado) não.

A alteração e a excreção urinária de cálcio aumentaram dentro da faixa normal. A terapia com alta dose de vitamina D3 pode ser eficaz e seguro para pacientes com vitiligo e psoríase.

Ainda falando da atuação da vitamina D n sistema imune, muito se tem estudado sobre a relação entre deficiência de vitamina D e infecções virais. Uma meta análise avaliou 11 estudos, sendo 08 observacionais e 03 intervencionais, envolvendo 1575 indivíduos HCV, deste 1117(71%) estavam com níveis de vitamina D abaixo de 30ng/ml. Quatro estudos foram feitos com indivíduos co - infectados (HIV/HCV), sendo a maioria dos estudos com HCV genótipo 1. O que obtiveram de resultado é que as maiores taxas de resposta virológica sustentada nos indivíduos com níveis de vitamina D acima de 30 ng/ml (OR = 1.57; 95% CI: 1.12-2.2) e aqueles suplementados com vitamina D (OR = 4.59; 95% CI: 1.67-12.63), independente do genótipo<sup>32</sup>.

## **1.4 Hipovitaminose D e HIV**

A relação entre deficiência de vitamina D e a infecção pelo HIV tem sido largamente estudada, agora estudos tem focado em analisar fatores que influenciam na alta prevalência de hipovitaminose D nestes pacientes, o que desencadeia várias disfunções, tais como infecções e queda na imunidade, uma vez que a vitamina D é um regulador chave na defesa do organismo e seu receptor ativa e regula múltiplas vias celulares<sup>24</sup>. Estima-se que o vírus do HIV/ Aids atinja 36,9 milhões de pessoas no mundo, com uma incidência de 1,8 milhões, já foram 39 milhões de mortes desde então, porém já houve uma queda de 51%, desde o pico de 2004. O Brasil até junho de 2018 foram 926.542 infectados, destes 51,8% encontravam-se na região sudeste,

seguido de 20% na região sul, 15,8% nordeste, 6,1% centro-oeste e 6,4% norte. Segundo a Organização Mundial de Saúde, desde que o tratamento efetivo se tornou disponível, em 1996, estima-se que cerca de 2,9 milhões de vidas foram salvas. No Brasil, 0,4% da população tem HIV/AIDS, sendo que a região sudeste registra 38,6% dos casos. De 2007 até junho de 2017, foram notificados no Sinan 194.217 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 96.439 (49,7%) na região Sudeste<sup>33</sup>. Apesar do sucesso clínico da terapia antirretroviral (TARV), aumentando a sobrevivência, muitos efeitos colaterais sobrevieram, principalmente os inibidores de protease, causando alterações metabólicas tais como síndrome lipodistrófica, dislipidemias e hiperglicemia. Também existe uma associação com aumento do risco de doenças cardiovasculares atribuído a fatores como a infecção pelo vírus, ativação do sistema imune e anormalidades metabólicas associadas com a terapia antirretroviral<sup>1,2,34</sup>. A própria deficiência de vitamina D também foi evidenciada como estar também ligada ao espessamento da camada íntima média da carótida e desenvolvimento das doenças cardiovasculares<sup>35</sup>.

Um metanálise mostrou maior prevalência de osteoporose em indivíduos infectados pelo HIV quando comparados com não infectados, bem como os expostos aos antirretrovirais e inibidores de protease<sup>36</sup>.

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças estimam que em 2015, mais de metade das pessoas que vivem com HIV nos Estados Unidos terá mais de 50 anos de idade e comorbidades crônicas, como a osteoporose, estão sendo identificados a taxas crescentes. Dados emergentes mostram que as pessoas vivendo com HIV são mais com baixa densidade mineral óssea tem maior prevalência do que a população em geral. No estudo de Coorte realizado em Boston através da análise de registros médicos dos hospitais locais mostrou um índice de risco relativo para fraturas de 1,0 para ambos os sexos e a incidência de osteoporose foi de 15,2 por 1000 pessoas-ano para homens e 12,1 para mulheres<sup>37,38</sup>.

Os diversos estudos tem resultados controversos e alguns não mostram associação com o uso de determinados antirretrovirais, como o Efavirenz. O que se tem observado é que a deficiência é mais acentuada naqueles pacientes com maior progressão da doença e os níveis mais de linfócitos CD4 mais baixos. Efavirenz é um antirretroviral com ação inibidora da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo, bloqueia a enzima, impedindo a multiplicação do vírus<sup>17,39</sup>.

Recentes estudos já mostram efeitos colaterais do uso de antirretrovirais como aumento do paratormônio com uso de Tenofovir e hipovitaminose D em uso de Efavirenz e maior incidência de osteopenia e osteomalácia com uso de Tenofovir<sup>40,41</sup>. O Tenofovir é antirretroviral inibidor de transcriptase reversa de nucleosídeo com ação na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA do vírus, impedindo a transcrição do mesmo<sup>17</sup>.

Num estudo de coorte prospectivo, duplo cego, randomizado, realizado em Bruxelas na Bélgica com 2044 pacientes, encontrou-se uma prevalência de deficiência de vitamina D de 89,2%, destes 32,4% com níveis abaixo de 10ng/ml, sendo que a utilização da TARV teve influência significativa nesses níveis de vitamina D, pois naqueles pacientes sem tratamento encontrou-se os níveis mais elevados da vitamina. A associação deficiência de vitamina D e mortalidade foi significativa em indivíduos sob TARV<sup>42</sup>.

Como sabemos uma das consequências da hipovitaminose D é o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose, quando avaliada a prevalência de osteopenia e osteoporose nos pacientes HIV, estudos mostraram que são frequentes tanto nos pacientes naive (virgens) de tratamento como naqueles já tratados e 67% deles apresentavam redução da densidade mineral óssea, sendo desses 70,4% de osteopenia e 29,6% de osteoporose<sup>20</sup>. No estudo apresentado por Rey, et al os pacientes virgens de tratamento e em tratamento apresentaram densidade mineral óssea diminuída (2,4 % e 4%, respectivamente) após dois anos de uso de ARV

quando comparado com pacientes naive<sup>43,44</sup>. Num outro estudo com 208 pacientes, sendo a maioria caucasianos, do sexo masculino, heterossexual e não fumantes. Todos os pacientes utilizavam antirretrovirais, sendo que os multi experimentados já estavam há cerca de 8,5 anos em terapia. Com diagnóstico através de DEXA, encontrou-se baixa densidade mineral óssea na coluna lombar em 42,9% dos pacientes avaliados segundo D´Avino<sup>21</sup> e Ayudin<sup>45</sup> e colaboradores estudaram a alta prevalência de osteopenia e osteoporose em pacientes HVI/Aids ainda jovens (média de 40 anos), segundo eles a infecção pelo HIV pode ter efeito sobre a densidade óssea, assim como a associação com vitamina D baixa, além do fumo, falta de atividade física e alguns antirretrovirais que tem efeito sobre a absorção renal de minerais como o fósforo e outro agem diretamente no metabolismo da vitamina D.

As estimativas atuais sugerem que a prevalência de osteopenia e osteoporose em Pessoas vivendo com HIV/Aids varia de 48 a 55% e 10 a 34%, respectivamente e deverá aumentar à medida que a população do HIV envelhece<sup>3,11,13</sup>. Esta alta prevalência de doença óssea está associada a uma taxa elevada de fraturas ósseas, apesar da idade relativamente nova dessa população<sup>14</sup>. O estudo populacional de Triant et al com 8525 PVHA e grupo controle encontrou prevalência de fratura de duas a quatro vezes maior em PVHA<sup>46</sup>.

Um outro interesse de estudo na relação HIV e vitamina D é a associação entre mutações específicas do receptor de vitamina D e a progressão rápida da doença. Moddley e colaboradores demonstraram este mesmo achado em crianças, sugerindo um possível papel da vitamina D na patogênese do HIV, portanto associado a progressão antes do início da terapia antirretroviral. No estudo ANRS Copana realizado com uma coorte francesa houve uma associação positiva dos níveis de vitamina D e CD4<sup>33,47</sup>. Aguilar-Jiménez e colaboradores analisaram in vitro a participação da vitamina D na patogênese da infecção pelo HIV-1 afirmam que a vitamina D tem propriedades anti-inflamatórias, diminuindo a hiper ativação

imunológica, o que significa uma redução no dano que esta resposta causaria. Ativa a expressão de peptídeos com atividade anti- HIV, reduzindo também o co receptor viral de CCR5. Este estudo observou uma redução na frequência de células TCD4 infectadas pelo HIV<sup>48</sup>.

Ezeamama e colaboradores realizaram análise com 398 adultos em uso de HAART por 18 meses e avaliaram associação entre deficiência de vitamina D e níveis de células T CD4 e obtiveram como resultado uma melhor recuperação dos níveis de CD4 durante a suplementação com vitamina D<sup>49</sup>.

A tuberculose causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* é uma doença infectocontagiosa muito prevalente em pessoas vivendo com HIV/Aids em vários países e também no Brasil e estudos em torno da influência da deficiência de vitamina D e da progressão da tuberculose tem aumentado, uma vez que já é conhecido que antirretrovirais são capazes de reduzir os níveis de vitamina D<sup>50</sup>.

Diversos estudos in vitro sugerem que suplementação com Vitamina D (o Calcitriol -1,25 OH vitamina D), forma ativa da vitamina D, tem capacidade em restringir a atividade do *Micobacterium tuberculosis* pela ativação de macrófagos, além disso esses estudos relataram uma associação entre hipovitaminose D com diminuição da ativação dos macrófagos e produção sub ótima das catelicidinas, ambos atenuam a capacidade do hospedeiro de lutar contra a tuberculose e outras infecções. Estima-se que um bilhão de pessoas em todo o mundo seja deficiente em vitamina D. Pessoas vivendo com HIV tem um risco maior de hipovitaminose D associado ao tratamento ou a infecção pelo vírus, aumentando ainda mais a susceptibilidade à tuberculose<sup>26</sup>.

Um estudo avaliou a associação entre os níveis de vitamina D e as variações genéticas que afetam seus níveis e seu efeito sob a função imunológica de crianças HIV com risco para tuberculose e mortalidade e encontrou correlação indireta entre essas variáveis, fator esse bastante importante visto que, segundo dados deste

estudo, das mais de 7,6 milhões de crianças abaixo de 15 anos infectadas pelo *Micobacterium tuberculosis*, 650 mil desenvolvem a doença e 74mil morrem<sup>51</sup>.

Um outra patologia a qual pessoas vivendo com HIV estão mais suscetíveis, devido a sua imuno competência é a pneumonia, que embora seja considerada com doença comum tem morbi mortalidade significantes. Embora a terapia ART melhore sua resposta imunológica e reduza a incidência de pneumonia, essa população continua a apresentar um risco aumentado de pneumonia, em parte por uma imunidade alterada e porque a ativação imunológica persiste. O risco de pneumonia em infectados pelo HIV e a probabilidade de infecções polimicrobianas ou atípicas estão inversamente associados à contagem de células CD4. A mortalidade em pacientes infectados pelo HIV com pneumonia varia de 6% a 15%, a adesão a TARV, a cessão do tabagismo e vacinação são consideradas estratégias preventivas importantes também na redução da mortalidade<sup>52</sup>.

Devido as evidências da associação de deficiência de vitamina D com doenças infecciosas um estudo de caso-controle realizado com 73 indivíduos com pneumonia e 76 controles tiveram seus níveis de 25OH vitamina D mensurados e avaliou a severidade da doença e durante a internação com diversos níveis de vitamina D. A severidade da doença foi calculada através do escore de CURB-65, o qual pontua o nível de confusão mental, uremia, coeficiente respiratório, idade acima de 65 anos. Os resultados encontrados foram que 81,2% da população estudada estava com níveis de 25 OH vitamina D abaixo de 30 ng/ml. O risco de desenvolver pneumonia no grupo controle com hipovitaminose D foi de 3.69 vezes comparado com aqueles com níveis normais (p= 0,006) (95% CI: 1.46, 9.31). A prevalência de deficiência nos escores 3 e 4 foi maior (59,38%) que no 1 e 2 (31,71%) do CURB- 65. Os resultados também indicaram que maior nível de deficiência tiveram maior incidências de admissão na UTI, porém mortalidade em 30 dias e tempo de hospitalização não forma significantes<sup>53</sup>.

Num estudo realizado na África Subsaariana, onde a pneumonia associada ao HIV é conhecida como uma importante causa de doença respiratória que tem como desfecho a necessidade de terapia intensiva. Realizaram uma revisão retrospectiva de registros em um centro de referência acadêmico na Cidade do Cabo. Foram incluídos PVHIV com idade superior a 18 anos com teste definitivo (qualquer teste laboratorial positivo) ou provável diagnóstico de pneumonia (definido de acordo com a definição de caso clínico da OMS / CDC). O desfecho primário foi a mortalidade em 90 dias. Verificou-se também que além de fenótipo clínico grave há também altas taxas de coinfeção por tuberculose<sup>54</sup>.

Portanto, de acordo com os achados concluiu-se que monitorar níveis de vitamina D é importante, pois tem relação com aumento de incidência de pneumonia, bem como sua severidade<sup>53</sup>.

## **1.5 Suplementação de vitamina D pessoas vivendo com HIV**

Stallings e colaboradores<sup>55</sup> realizaram um estudo com 44 indivíduos com idade entre 8,3 e 24,9 anos com HIV que foram divididos em dois grupos, onde um foi suplementado com 4000 UI e o outro com 7000 UI de vitamina D3 e acompanhados por 12 semanas. Foi estabelecida uma Comissão de monitoramento para evitar uma potencial toxicidade, onde o nível máximo de vitamina D era de 200 ng/ml, uma vez que acima deste valor poderia haver risco de aumento do cálcio sérico. Como resultado, 81 % dos indivíduos atingiram níveis de vitamina D normais, sendo que no grupo suplementado com 7000 UI chegaram a 80 %. A suplementação com 4000 UI e 7000 UI são seguras e bem toleradas. Não houve mudanças significativas quanto a imunidade e virologia nos dois grupos.

Os mesmos autores realizaram também um estudo randomizado, onde selecionaram 58 indivíduos com idades variando entre 5 e 24,9 anos e dividiram em dois grupos, sendo um suplementado com 7000 UI de vitamina D3 e outro com placebo e foram avaliados em dois momentos após 3 e 12 meses de suplementação. Os indivíduos foram monitorados periodicamente, a suplementação com 7000 UI de vitamina D3 teve como hipótese primária ser dose segura para uso por 12 meses devido a baixa incidência de efeitos adversos como a elevação do cálcio sérico acima de 160 ng/ml. Já para o grupo placebo estabeleceu-se que três valores consecutivos de 25 (OH) vitamina D abaixo de 11 mg / ml, valor esse estabelecido pela literatura com deficiência severa, eram retirados do estudo e tratados. Como conclusão verificaram que essa suplementação foi segura e resultou num aumento dos níveis de vitamina 25(OH) D sérico, sendo esta acompanhada de uma pequena melhoria em marcadores do estado imune (maior contagem de CD4) dos indivíduos estudados, portanto vitamina D age sobre as células imune e ajuda no controle da infecção pelo HIV. Não houve relato de prejuízos para aqueles que receberam placebo durante o período do estudo, o estudo em geral foi considerado seguro<sup>55</sup>.

---

***OBJETIVOS***

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

1. Avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D nos pacientes infectados pelo HIV- 1 com níveis insuficientes da mesma (10-30 ng/ml).

### **2.2 Objetivo Específico**

- a. Determinar a prevalência da deficiência de vitamina D nos pacientes infectados pelo HIV em seguimento clínico;
- b. Comparar os níveis de vitamina D inicial e final nos dois grupos em relação as variáveis: gênero, raça, idade, IMC e tabagismo;.
- c. Compara os níveis inicial e final de osteocalcina, P1NP, PTH, P, Glicose, cálcio total e iônico;
- d. Monitorar a função renal através dos níveis séricos de ureia, creatinina, e urina de 24 horas (cálcio e fósforo).

MÉTODOS

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, avaliando a eficácia da suplementação de Vitamina D3 no que se refere aos níveis de vitamina D bem como parâmetros sanguíneos de avaliação do metabolismo ósseo em pessoas vivendo com HIV/Aids.

### **3.2 Descrição do Centro de Pesquisa**

O estudo foi desenvolvido no Ambulatório de imunodeficiências secundárias (ADEE 3002) do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### **3.3 Amostra**

A quantidade de pessoas a participar do estudo foi adquirida por período de conveniência que durou 15 meses, conclui-se com 73 participantes.

### 3.4 Pacientes de Estudo

Foram convidados a participar do estudo os pacientes que compareceram a consulta de infectologia e que apresentavam insuficiência de vitamina D (entre 10 e 30 ng/ml), diagnosticadas através de exames laboratoriais de 25 hidroxivitamina D no período de julho de 2016 a setembro de 2017. Todos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, independente da raça e idade e em uso de terapia antirretroviral ou não. Foram divididos aleatoriamente 1:1, através do site random.org, em dois grupos 1 e 2, sendo um para o uso de vitamina D e outro uso de placebo. A enfermeira do Ambulatório ADEE-3002 foi responsável pela escolha de qual grupo receberia vitamina e qual o placebo.

Ambos os grupos foram orientados à exposição à luz solar, pelo menos duas a três vezes por semana de 15 minutos a 30 minutos entre 10 horas da manhã e 15 horas da tarde, nos braços, pernas, sem uso de protetor solar nestas áreas(55). Ao final do estudo foi avaliada, através de entrevista, a adesão dos pacientes as terapias, ou seja, uso de suplementação com vitamina D ou placebo e a exposição ao sol.

Os participantes foram recrutados a realizar exames complementares do metabolismo ósseo, com paratormônio (PTH), osteocalcina, propeptídeo do aminoterminal do pró- colágeno tipo 1 (P1NP), telopeptídeo C terminal (CTX) em três momentos: antes, após 3 meses e depois de 06 meses do início do estudo. Monitorou-se também a função renal, através dos exames de ureia e creatinina, realizados também nos três momentos, além de glicemia, com intuito de avaliar a influência a da suplementação sobre o nível de glicose e também cálcio total e cálcio iônico, uma vez que cerca de metade do cálcio total está ligado a proteínas e

portanto pode ter seus níveis afetados por qualquer alteração, o parâmetro de cálcio iônico parece ser um bom indicador. A vitamina D e placebo foram manipulados em cápsula, a vitamina D na dosagem de 50.000 UI, conforme recomendação americana, segundo Holick<sup>56</sup>, em duas etapas, sendo fornecidos então para cada 3 meses. O desfecho primário foi aquele que atingir níveis acima de 30 ng/ml de vitamina D após 06 meses. A coleta dos resultados de vitamina D foi feita através prontuário eletrônico REDCAP e através do sistema do HCMED após 03 e 06 meses de ingestão das cápsulas. Os principais desfechos secundários importantes incluíram faixa etária: sexo, raça, antirretroviral utilizado, tabagismo e IMC (Índice de Massa Corporal).

Ao final do período de 06 meses os participantes que estavam com valores de vitamina D abaixo de 30 ng/ml foram suplementados.

### **3.5 Marcadores ósseos**

Foram solicitados ainda exames de urina de 24 horas com objetivo de avaliar possíveis perdas destes através da urina. A calciúria medida através da relação cálcio/creatinina, avaliado perda de cálcio no túbulo renal, hipercalciúria renal e hiperparatireoidismo primário. A dosagem de fósforo/creatinina teve como finalidade monitorar a função renal.

Foi constituída uma Comissão Externa de Monitoramento (CEM), representada por médicos pertencentes ao ambulatório ADEE 3002, que esteve ao longo do estudo monitorando os valores de vitamina D sérico dos grupos em questão, onde haveria intervenção desta, caso haja algum indivíduo com nível de vitamina D que possa representar risco a sua saúde, sendo este imediatamente

excluído do estudo. De acordo com a classificação utilizada pelo laboratório do Hospital das Clínicas para níveis séricos da 25 (OH) vitamina D, níveis séricos de 30 – 100 ng /ml estão classificados como suficiência, de 10-30 ng/ml insuficiência e abaixo de 10 ng/ml são considerados como deficiência. Os indivíduos que estiverem com níveis abaixo de 10 ng/ml serão excluídos do estudo e tratados.

### **3.6 Seleção de participantes**

Como diretriz geral, os participantes foram selecionados considerando os critérios de inclusão e exclusão citados a seguir. Os participantes deveriam ser capazes, segundo a opinião do médico, de aderir ao protocolo (ou seja, estar disposto a aceitar e aderir ao cronograma de coleta de dados e à estratégia de tratamento designada).

### **3.7 Critérios de inclusão**

- a. Assinatura de termo de consentimento esclarecido livre e esclarecido;
- b. Infecção pelo HIV comprovada por carga viral de RNA do HIV plasmático, teste rápido de HIV ou qualquer exame ELISA aprovado; e confirmação por outro teste usando um método diferente incluído, mas não limitado ao teste rápido para HIV;
- c. Western Blot, cultura de HIV, antígeno do HIV ou DNA pró-viral do HIV em qualquer momento antes da entrada no estudo;
- d. Idade  $\geq$  18 anos;

- e. Escore de desempenho de Karnofsky  $\geq 80$  (uma indicação de que o participante pode desempenhar atividades normais);
- f. Expectativa de vida percebida de pelo menos 12 meses;
- g. Um resultado de quantificação de vitamina D abaixo;
- h. Pacientes atendido pelo ambulatório ADEE3002 de ambos os sexos, acima de 18 anos de idade e todas as raças com níveis séricos de vitamina D entre 10 e 30 ng/ml.

### 3.8 Critérios de exclusão

- a. Diagnóstico de qualquer evento clínico de AIDS antes da randomização (incluindo candidíase esofágica e infecção crônica por *Herpes simplex*);
- b. Presença de progressão do HIV como candidíase oral, perda inexplicada de peso ou febre não explicada no momento da randomização;
- c. Evento cardiovascular (infarto do miocárdio, angioplastia, cirurgia coronariana [*bypass*], acidente vascular encefálico) nos 6 meses anteriores à randomização;
- d. Câncer não definidor de AIDS, excluindo câncer de pele de células basais ou escamosas nos seis meses anteriores à randomização;
- e. Diálise nos seis meses anteriores à randomização;
- f. Diagnóstico de doença hepática descompensada antes da randomização;
- g. Encarceramento atual ou internação compulsória (não voluntária) para tratamento de doença psiquiátrica ou física;

- h. Suplementação prévia com vitamina D por pelo menos 06 meses;
- i. Níveis séricos de vitamina D abaixo de 10ngl/ml, considerado insuficiência nos padrões laboratoriais do HC onde as amostras serão analisadas.

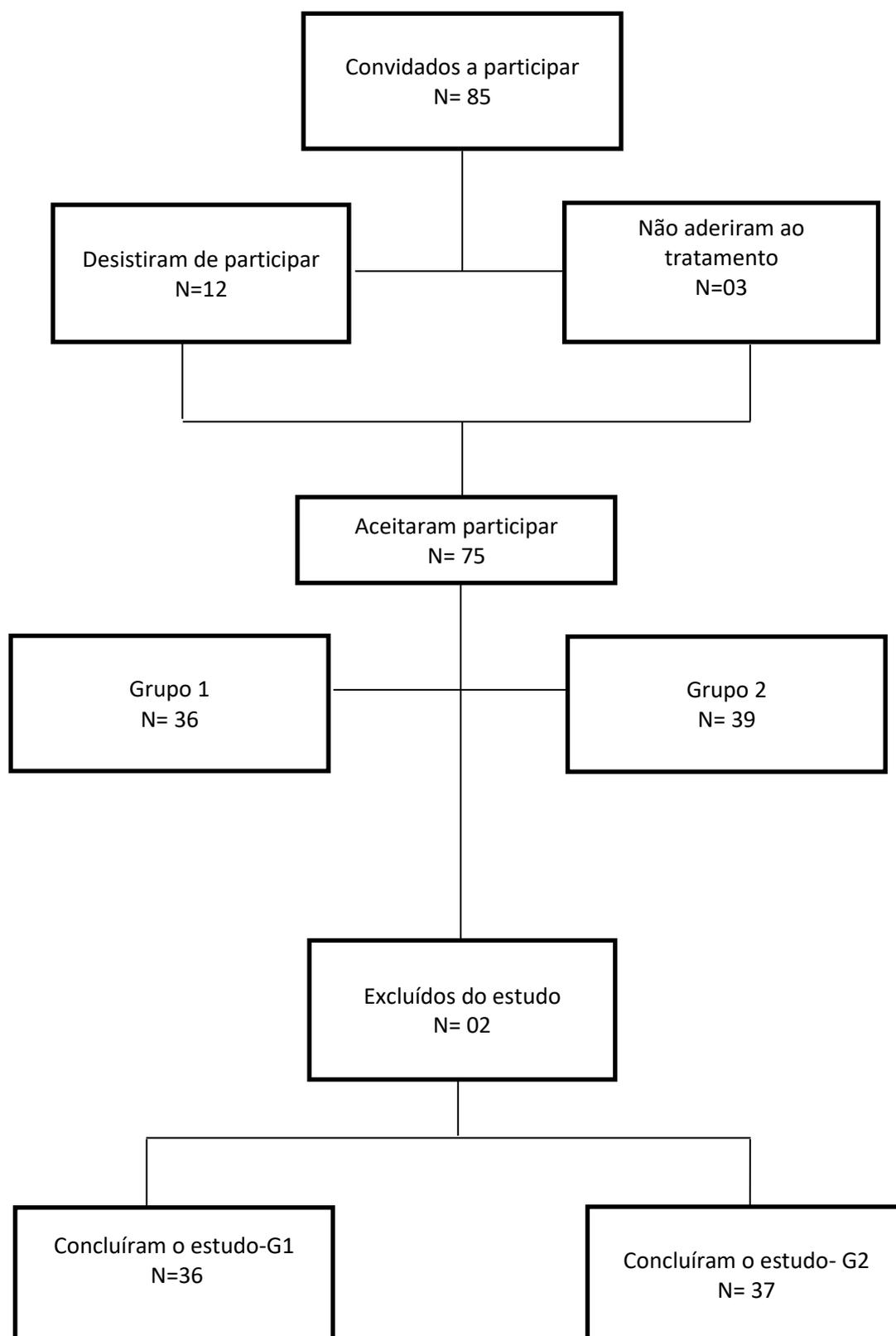
### **3.9 Riscos**

São mínimos os riscos de hipervitaminose D uma vez que foram monitorados a cada dois meses com dosagens séricas de vitamina D e as doses utilizadas para suplementação seguem os consensos de suplementação desta vitamina para pacientes vivendo com HIV/AIDS. Em caso de hipovitaminose D para o grupo placebo, devido ao monitoramento realizado através de exames periódicos, em caso de uma queda no nível de vitamina D abaixo de 10 ng/ml, a suplementação foi feita.

### **3.10 Benefícios**

Prevenir as consequências advindas da hipovitaminose D, tais como osteopenia e osteoporose, já descritas neste trabalho, contribuindo para melhora da qualidade de vida dos pacientes.

### 3.11 Diagrama do Estudo



## 3.12 Análise estatística

### 3.12.1 Análise descritiva

A princípio, foi realizada uma análise descritiva dos resultados para a obtenção de gráficos e tabelas de frequência, com o intuito de caracterizar os indivíduos. Para descrição dos resultados foram utilizadas a frequência absoluta e a porcentagem para as variáveis categóricas. A frequência absoluta ( $n_i$ ) é dada pelo número de vezes em que uma determinada variável assume um determinado valor/categoria em questão. A porcentagem ( $p_i$ ) é o resultado da razão entre a frequência absoluta e o tamanho da amostra, multiplicado por 100, isto é,  $100 \cdot \frac{n_i}{n} \%$ .

Foram representados graficamente os perfis médios dos resultados obtidos pelos exames laboratoriais antes e depois da intervenção para cada grupo em que cada linha representa um sujeito e sendo os pontos os valores dos testes obtidos antes e depois da intervenção. O intuito principal da construção dos gráficos de perfis foi o de estudar o comportamento das variáveis respostas em relação ao período de avaliação e grupo de tratamento, comparando visualmente os resultados da intervenção.

Ainda, os resultados dos exames laboratoriais serão descritos pelo número de observações ( $n$ ), a média aritmética simples e o desvio padrão. A média aritmética simples é dada por  $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$ , em que  $x_1, \dots, x_n$  são os  $n$  valores de uma determinada variável  $X$  e o desvio padrão por  $s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$ .

### 3.12.2 Modelo linear misto

Os dados resultantes do estudo foram tratados por meio do ajuste de um modelo linear misto para a variável resposta. Espera-se que medidas realizadas em

um indivíduo, mesmo que em momentos distintos, sejam correlacionadas. Assim, a inclusão do efeito aleatório referente ao sujeito visa evitar o problema gerado pela violação da suposição de independência, levando ao seguinte modelo proposto:

$$y = \beta_0 + \beta_1 * Idade + \beta_2 * Raça + \beta_3 * Fumo + \beta_4 * IMC + \beta_5 * EFV + \beta_6 * TDF + \beta_7 * Grupo + \beta_8 * Momento + \beta_9 * Grupo: Momento + d + \varepsilon$$

em que:

- a.  $y$ : valor observado da variável resposta para cada paciente em cada momento avaliado;
- b.  $\beta_i, i = 0, \dots, 9$ : coeficientes de regressão associados as variáveis independentes;
- c.  $d$ : efeito aleatório do  $q$ -ésimo indivíduo, em que os efeitos são independentes e  $d \sim N(0, \sigma_d^2)$ ;
- d.  $\varepsilon$ : erro aleatório associado a observação  $y$ , em que os erros são independentes e  $\varepsilon \sim N(0, \delta^2)$ .

Foi considerada a estrutura de covariância simetria composta, em que duas medidas do mesmo indivíduo estão igualmente correlacionadas não importa quão distantes as medições foram tomadas. O modelo foi ajustado por meio do método de máxima verossimilhança, implementado na função `lmer` do pacote `lme4` e do ambiente estatístico R (*R Development Core Team*), versão 3.3.1.

A inclusão dos efeitos aleatórios foi avaliada pela comparação entre os modelos com e sem o parâmetro de variância por meio do teste da razão de verossimilhança, no qual se observou que o efeito aleatório contribui significativamente para todos os

modelos, sendo o mesmo mantido. Para a avaliação dos efeitos fixos foram construídas as tabelas de análise de deviance tipo III<sup>57</sup>.

Para avaliar os resultados dos testes, o nível de significância foi fixado em 5% e todas as análises foram realizadas com o auxílio do ambiente estatístico R (*R Development Core Team*), versão 3.3.1<sup>58,59</sup>.

---

## *RESULTADOS*

## **4 RESULTADOS**

Obtivemos um total de 73 participantes, sendo 36 no grupo 1 e 37 no grupo 2. Tanto no grupo 1 como no grupo 2 o gênero masculino foi a maioria 66,7 % e 70,3%, respectivamente.

### **4.1 Viés de Estudo**

Um dos participantes do grupo 1 concluiu apenas a metade do tempo de acompanhamento, três meses, pois por ter seu nível de vitamina D normalizado após este período, lhe foi solicitado pelo médico que o acompanhava que suspendesse o uso;

De acordo com a metodologia do estudo, apenas seriam mantidos aqueles participantes que mantivessem o nível de vitamina D ao longo dos seis meses de análise, maior ou igual a 10ng/ml, desta forma houve a necessidade de exclusão de dois participantes do grupo 2;

No grupo 1, diferente do resultado dos demais participantes, os níveis de vitamina D de 04 participantes não atingiu o mínimo de 30 ng/ml, quando questionados sobre a ingestão das cápsulas, os mesmos relataram ter tomado da forma correta conforme orientados. Também foram avaliados os níveis de paratormônio no pré e pós e daqueles em que foram encontradas análises não houve aumento dos níveis, mas sim uma redução.

Houve uma baixa adesão a execução do exame de urina de 24 horas pelos participantes do estudo, atribuindo-se este fato a dificuldade relatada por alguns na coleta do mesmo, devido a rotina de trabalho ou esquecimento.

Também houve dificuldade na execução dos seguintes exames: osteocalcina, P1NP e CTX, por se tratarem de exames que exigiam horário apropriado para coleta ( até 9 horas da manhã) e por algumas vezes alguns deles estarem suspensos no laboratório.

## 4.2 Caracterização dos participantes

Tabela 1 - Tabela de variáveis que caracterizam os participantes dos grupos 1 e 2

Variável	Grupo		Total
	1	2	
<b>Idade</b>			
De 20 a 40 anos	10 (27,03%)	6 (16,67%)	16 (21,92%)
De 41 a 60 anos	23 (62,16%)	25 (69,44%)	48 (65,75%)
De 61 a 80 anos	4 (10,81%)	4 (11,11%)	8 (10,96%)
<b>Raça</b>			
Branca	24 (64,86%)	28 (77,78%)	52 (71,23%)
Mulata	1 (2,7%)	2 (5,56%)	3 (4,11%)
Negra	9 (24,32%)	6 (16,67%)	15 (20,55%)
Parda	3 (8,11%)	0 (0%)	3 (4,11%)
<b>Fumo</b>			
Não	29 (78,38%)	25 (69,44%)	54 (73,97%)
Sim	8 (21,62%)	11 (30,56%)	19 (26,03%)
<b>IMC</b>			
De 18,5 a 24,99	11 (29,73%)	15 (41,67%)	26 (35,62%)
De 25 a 29,99	14 (37,84%)	13 (36,11%)	27 (36,99%)
De 30 a 35,99	11 (29,73%)	6 (16,67%)	17 (23,29%)
De 35 a 39,99	1 (2,7%)	1 (2,78%)	2 (2,74%)
<b>SOL</b>			
Não	17 (45,95%)	21 (58,33%)	38 (52,05%)
Sim	16 (43,24%)	13 (36,11%)	29 (39,73%)
Não respondeu	4 (10,81%)	2 (5,56%)	6 (8,22%)
<b>EFV</b>			
Não	14 (37,84%)	19 (52,78%)	33 (45,21%)
Sim	23 (62,16%)	17 (47,22%)	40 (54,79%)
<b>TDF</b>			
Não	3 (8,11%)	4 (11,11%)	7 (9,59%)
Sim	34 (91,89%)	32 (88,89%)	66 (90,41%)
<b>CV</b>			
Detec	7 (18,92%)	3 (8,33%)	10 (13,7%)
Indetec	30 (81,08%)	33 (91,67%)	63 (86,3%)
<b>Total</b>	<b>37 (100,00%)</b>	<b>36(100,00%)</b>	<b>73 (100,00%)</b>

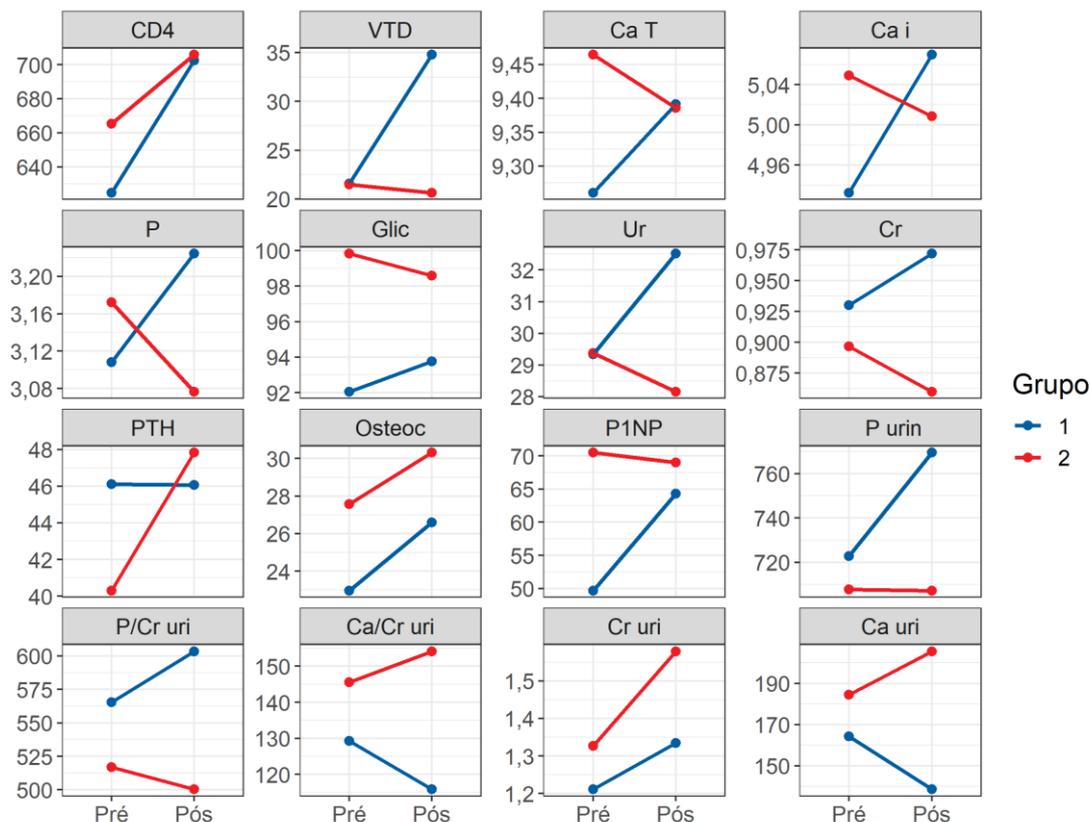
Legenda: IMC: índice de massa corporal; EFV: efavirenz; TDF: tenofovir; CV: carga viral

Pela Tabela 1, observa-se que a maior parte dos pacientes em ambos os grupos possuem de 41 a 60 anos, correspondendo a quase dois terços dos participantes da pesquisa no total (65,75%).

Nota-se ainda que nos dois grupos a maioria é da raça branca seguido da raça negra, sendo que representam 71,23% e 20,55% da amostra total, respectivamente. Também foi verificado que no geral, a minoria dos pacientes é fumante (26,03%), mais da metade faz uso do medicamento EFV (54,79%) e a maioria faz uso do medicamento TDF (90,41%). Observando o IMC, nota-se que apenas 29,73% dos pacientes do grupo 1 têm essa medida entre 18,50 e 24,99, índice classificado como normal, enquanto 41,67% dos pacientes do grupo 2 enquadram-se nesta faixa. No que tange a sol mais da metade dos indivíduos respondeu não (52,05%) e a maioria teve CV indetectável (86,3%).

A partir da Figura 1, vê-se que com exceção das medidas Ca/Cr uri, Ca uri e PTH, os pacientes do grupo 1 tiveram médias das medidas avaliadas pelos exames após a intervenção maiores do que em relação aos exames realizados no período pré intervenção. Por outro lado, para os pacientes do grupo 2, a tendência apresentada foi diferente em relação ao grupo 1, uma vez que com exceção das medidas CD4, PTH, Osteoc, P urin, Ca/Cr uri, Cr uri e Ca uri, todas apresentaram valores médios menores no período pós intervenção, se comparadas com as médias obtidas antes da intervenção. Assim sendo, destacam-se como resultados no gráfico de CD4 maior aumento do grupo 1 em relação ao 2, quanto a Vitamina D (VTD) e P aumento no grupo 1 e queda no grupo 2, para PTH manutenção no grupo 1 e aumento no grupo 2.

### 4.3 Exames Laboratoriais



Legenda: CD4: células de defesa linfócitos CD4; VTD: vitamina D; CaT: cálcio total; Ca i: cálcio iônico; P: fósforo; Glic: glicose; Ur: uréia; Cr: creatinina; PTH: paratormônio; Osteoc: osteocalcina; P1NP: propeptídeo amino terminal do procolágeno tipo 1 ; P urin: fósforo urinário; P/Cr uri: fósforo/creatinina urinário; Ca/Cr uri: cálcio/creatinina urinário; Cr urin: creatinina urinária; Ca urin: cálcio urinário.

**Figura 3 - Gráfico de perfis médios dos resultados dos exames laboratoriais realizado pelos participantes da pesquisa, por grupo de tratamento**

Apresenta-se na Tabela 2 as medidas descritivas e os resultados dos testes T pareados, aplicados as medidas coletadas por meio dos exames laboratoriais antes e após a intervenção, para os pacientes do grupo 1. Vê-se que menos da metade dos pacientes deste grupo apresentaram as medidas CTX e as relacionadas ao exame de urina em ambos os momentos avaliados. Nota-se que para a maioria das

medições, a média pós intervenção foi maior do que a média pré intervenção, como destacado na Figura 1. Entretanto, os dados amostrais apresentaram evidências suficientes de que apenas o CD4, VTD e Ca i diferem significativamente entre os dois momentos avaliados, ao nível de 5% de significância.

**Tabela 2 - Medidas descritivas e resultados do teste t pareado aplicados às medidas dos exames laboratoriais realizado pelos pacientes participantes da pesquisa do grupo 1, por momento avaliado**

Medida	Momento	Medidas descritivas			Teste t pareado	
		n	Média	Desvio Padrão	Valor T	Valor p
CD4	Pré	37	624,89	290,01	-3,11	0,004
	Pós	36	702,36	303,87		
VTD	Pré	37	21,57	5,88	-6,83	< 0,001
	Pós	37	34,77	10,48		
Ca T	Pré	33	9,26	0,39	-1,15	0,259
	Pós	35	9,39	0,40		
CA i	Pré	29	4,93	0,17	-2,81	0,010
	Pós	33	5,07	0,20		
P	Pré	25	3,11	0,51	-0,86	0,398
	Pós	33	3,22	0,55		
Glic	Pré	36	92,06	9,24	-0,49	0,628
	Pós	37	93,76	11,35		
Ur	Pré	35	29,34	9,75	-0,14	0,887
	Pós	35	32,51	18,40		
Cr	Pré	36	0,93	0,34	-1,41	0,169
	Pós	36	0,97	0,43		
PTH	Pré	26	46,12	17,49	1,23	0,231
	Pós	31	46,06	20,17		
Osteoc	Pré	22	22,97	9,44	-1,46	0,161
	Pós	27	26,60	10,99		
CTX	Pré	14	0,38	0,18	-1,00	0,500
	Pós	5	0,56	0,40		
P1NP	Pré	17	49,69	15,67	-1,32	0,245
	Pós	10	64,27	30,12		
P urin	Pré	15	722,88	343,79	0,30	0,770
	Pós	14	769,54	323,18		
P/Cr uri	Pré	15	565,53	185,34	-0,26	0,802
	Pós	13	603,39	151,85		
CA/Cr uri	Pré	14	129,26	106,49	-0,29	0,777
	Pós	14	115,85	64,57		
Cr uri	Pré	13	1,21	0,42	-0,27	0,794
	Pós	14	1,33	0,47		
Ca uri	Pré	12	164,23	133,70	0,25	0,808
	Pós	14	138,54	83,25		

Quanto ao aumento apresentado na figura 1 em relação ao Fósforo (P) e ao Cálcio total (CaT) e sua análise descritiva na tabela 2, verifica-se que o aumento não foi significativo ( $P < 0,398$ ), bem como seu aumento não ocasionou elevação acima do padrão de referência.

**Tabela 3 - Medidas descritivas e resultados do teste t pareado aplicados às medidas dos exames laboratoriais realizado pelos pacientes participantes da pesquisa do grupo 2, por momento avaliado**

Medida	Momento	Medidas descritivas			Teste T pareado	
		n	Média	Desvio Padrão	Valor T	Valor p
CD4	Pré	36	665,31	223,67	-1,03	0,311
	Pós	36	705,76	312,13		
VTD	Pré	36	21,51	6,10	0,83	0,412
	Pós	36	20,64	6,75		
Ca T	Pré	31	9,46	0,40	1,29	0,208
	Pós	35	9,39	0,41		
CA i	Pré	29	5,05	0,15	1,48	0,151
	Pós	32	5,01	0,20		
P	Pré	29	3,17	0,53	0,96	0,347
	Pós	30	3,08	0,47		
Glic	Pré	35	99,83	21,26	0,11	0,916
	Pós	36	98,58	28,61		
Ur	Pré	32	29,38	7,29	1,39	0,176
	Pós	31	28,16	7,52		
Cr	Pré	33	0,90	0,20	1,58	0,123
	Pós	35	0,86	0,19		
PTH	Pré	26	40,31	17,98	-2,42	0,025
	Pós	30	47,83	20,63		
Osteoc	Pré	23	27,58	18,16	-0,32	0,756
	Pós	24	30,32	17,54		
CTX	Pré	8	0,56	0,41	1,00	0,500
	Pós	3	0,37	0,07		
P1NP	Pré	18	70,49	40,14	0,88	0,443
	Pós	5	69,00	21,02		
P urin	Pré	14	707,70	284,38	0,09	0,933
	Pós	12	707,29	261,01		
P/Cr uri	Pré	16	517,00	176,01	0,33	0,752
	Pós	12	500,28	167,39		
CA/Cr uri	Pré	14	145,58	88,32	-0,34	0,744
	Pós	10	154,06	63,61		
Cr uri	Pré	14	1,33	0,45	-1,72	0,130
	Pós	13	1,58	0,62		
Ca uri	Pré	13	184,46	61,83	-0,02	0,984
	Pós	11	205,45	103,67		

Já na Tabela 3 são apresentadas as medidas descritivas das variáveis coletadas dos pacientes do grupo 2 em cada período, assim como os resultados do teste t pareado. Observa-se que assim como para o grupo 1, poucos pacientes do grupo 2 apresentam as medidas CTX e aquelas realizadas por meio do exame de urina, tanto antes quanto após o tratamento. Apesar de que para algumas das medidas a média observada após a intervenção foi menor em relação à coleta realizada antes da intervenção, nota-se que tais diferenças não são tão grandes, sendo que não há evidências amostrais suficientes de que tais diferenças sejam significativas, considerando o nível de significância em 5%.

#### 4.4 Modelo linear misto

Com o intuito de entender a relação entre os fatores pertinentes aos indivíduos de forma conjunta e os resultados dos exames laboratoriais, foram construídos e analisados os modelos lineares mistos considerando as variáveis respostas CD4, VTD, CaT, Cai, P, Glicose, Ur, Cr, PTH e Osteocalcina, sendo que os resultados são dados a seguir.

##### 4.4.1 CD4

Tabela 4 - Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável CD4

Fatores	$\chi^2$	Graus de liberdade	Valor p
Intercepto	15,86	1	< 0,001*
Idade	3,18	2	0,2036
Raça	2,02	3	0,5683
Fumo	1,72	1	0,1895
IMC	1,08	3	0,7812
EFV	1,64	1	0,2003
TDF	0,42	1	0,5151
Grupo	0,18	1	0,6717
Momento	5,73	1	0,0167*
Grupo:Momento	0,9	1	0,3425

\* valor p < 0,05

Ao se avaliar a variável CD4, nota-se pela Tabela 4 que apenas o momento que o indivíduo foi avaliado teve efeito significativo na resposta (valor p de 0,0167), caso considerado um nível de 5% de significância. As demais covariáveis não se demonstraram significantes nesse caso.

#### 4.4.2 Vitamina D

**Tabela 5 - Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável Vitamina D**

<b>Fatores</b>	$\chi^2$	<b>Graus de liberdade</b>	<b>Valor p</b>
Intercepto	169,98	1	< 0,001*
Idade	1,88	2	0,3911
Raça	3,33	3	0,343
Fumo	4,85	1	0,0277*
IMC	3,81	3	0,2828
EFV	8,27	1	0,004*
TDF	0,03	1	0,8674
Grupo	63,54	1	< 0,001*
Momento	70,91	1	< 0,001*
Grupo:Momento	38,96	1	< 0,001*

\* valor p < 0,05

Observando a Tabela 5 vê-se que o fato do indivíduo fumar interfere significativamente no VTD (valor p de 0,0277), além disso EFV também foi significativa para esse mesmo propósito (valor p de 0,004). Destaca-se ainda que o grupo (valor p < 0,001) e o momento (valor p < 0,001) tiveram efeitos significativos na resposta e sua interação também (valor p < 0,001), indicando que os indivíduos de grupos distintos tiveram respostas de VTD diferentes entre seus momentos.

Para avaliar quais níveis das variáveis que influenciam significativamente o VTD apresentam diferença, foi aplicado o teste de contrastes utilizando as médias de mínimos quadrados, cujos resultados são apresentados a seguir.

**Tabela 6 - Resultados do teste de contrastes para comparação das médias de VTD entre os níveis dos fatores significativos**

Variável		Média	Desvio padrão	T	Valor p
<b>Fumo</b>					
	Não	25,79	9,66	2,20	0,032
	Sim	21,49	8,49		
<b>EFV</b>					
	Não	25,86	8,71	2,88	0,006
	Sim	23,70	10,11		
<b>Grupo</b>					
	1	28,17	10,74	5,21	< 0,001
	2	21,08	6,41		
<b>Momento</b>					
	Pré	21,54	5,95	5,41	< 0,001
	Pós	27,80	11,30		
<b>Momento</b>	<b>Grupo</b>				
Pré	1	21,57	5,88	0,14	0,886
	2	21,51	6,10		
Pós	1	34,77	10,48	7,97	< 0,001
	2	20,64	6,75		

Observa-se na Tabela 6 que os pacientes que não fumam apresentaram uma média maior de VTD, de 25,79, em relação aos pacientes tabagistas, que obtiveram uma média de 21,49. Da mesma forma, vê-se que aqueles que não fazem uso do EFV também apresentaram um VTD superior aos que ingerem o medicamento (médias de 25,86 e 23,70, respectivamente).

Realizando a comparação entre os grupos, outro fator que apresentou influência significativa, observa-se que o VTD médio do grupo 1 foi de 28,17, ao passo que a média do grupo 2 foi de apenas 21,08. Comparando o VTD entre os momentos avaliados, percebe-se que esse apresentou um aumento do período pré (média de 21,54) para o momento pós (média de 27,80). Entretanto, a diferença entre os grupos não se deu da mesma maneira entre os momentos avaliados, sendo que no momento anterior a intervenção, ambos os grupos apresentavam médias de VTD próximas de 21,50, não diferindo-se significativamente, ao contrário

da diferença significativa observada após a intervenção, uma vez que o grupo 1 apresentou um grande aumento (passando para um VTD médio de 34,77) e o grupo 2 apresentou uma leve queda (passando para um VTD médio de 20,64).

#### 4.4.3 Cálcio total (Ca t)

**Tabela 7 - Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável Ca t**

Fatores	$\chi^2$	Graus de liberdade	Valor p
Intercepto	2571,24	1	< 0,001*
Idade	0,11	2	0,9446
Raça	1,21	3	0,7504
Fumo	0,71	1	0,3996
IMC	2,64	3	0,451
EFV	3,95	1	0,047*
TDF	4,1	1	0,0428*
Grupo	0,18	1	0,67
Momento	2,36	1	0,1245
Grupo:Momento	2,42	1	0,1196

\* valor p < 0,05

Considerando a variável Cálcio total, percebe-se pela Tabela 6 que, além do intercepto, as variáveis EFV (valor p de 0,047) e TDF (valor p de 0,0428) tiveram efeito significativo no CaT. As demais não tiveram efeitos significantes para essa resposta.

Para avaliar quais níveis das variáveis EFV e TDF que apresentam diferença no CaT, foi aplicado o teste de contrastes utilizando as médias de mínimos quadrados, cujos resultados são apresentados a seguir.

**Tabela 8 - Resultados do teste de contrastes para comparação das médias de Cálcio total (Ca t) entre os níveis dos fatores significativos**

Variável	Média	Desvio padrão	T	Valor p
<b>EFV</b>				
Não	9,32	0,40	-1,98	0,050
Sim	9,42	0,40		
<b>TDF</b>				
Não	9,54	0,39	2,02	0,048
Sim	9,36	0,40		

Pela Tabela 8, nota-se que os participantes da pesquisa que indicaram não utilizar o EFV a média de CaT foi menor em relação aos que fazem uso do medicamento (médias de 9,32 e 9,42, respectivamente). Situação contrária foi observada em relação ao TDF, uma vez que o CaT médio daqueles que não utilizam o medicamento foi de 9,54, maior do que o CaT médio dos que utilizam, de 9,36.

#### 4.4.4 Cálcio iônico (Cai)

**Tabela 9 - Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável Cálcio iônico**

Fatores	$\chi^2$	Graus de liberdade	Valor p
Intercepto	3395,66	1	< 0,001*
Idade	2,66	2	0,2648
Raça	4,9	3	0,1795
Fumo	0,06	1	0,8097
IMC	1,71	3	0,6339
EFV	9,19	1	0,0024*
TDF	0,49	1	0,4856
Grupo	0,22	1	0,6379
Momento	13,17	1	< 0,001*
Grupo:Momento	11	1	< 0,001*

\* valor p < 0,05

Ao se observar a Tabela 9 nota-se que o EFV se mostrou significativo para explicar a variável Cai (valor p de 0,0024). Além disso, destaca-se que o momento também se demonstrou significativo (valor p < 0,001) e ainda, a interação entre grupo e momento foi significativa (valor p < 0,001), indicando que existiu diferença significativa entre os grupos para a medida de Cai antes e após a intervenção.

Para avaliar quais níveis das variáveis que influenciam significativamente o Cai apresentam diferença, foi aplicado o teste de contrastes utilizando as médias de mínimos quadrados, cujos resultados são apresentados a seguir.

**Tabela 10 - Resultados do teste de contrastes para comparação das médias de Cálcio iônico (Cai) entre os níveis dos fatores significativos**

Variável		Média	Desvio padrão	T	Valor p
<b>EFV</b>					
Não		4,97	0,17	-3,03	0,004
Sim		5,06	0,19		
<b>Momento</b>					
Pré		4,99	0,17	1,68	0,099
Pós		5,03	0,20		
<b>Momento</b>	<b>Grupo</b>				
Pré	1	4,93	0,17	-3,02	0,003
	2	5,05	0,15		
Pós	1	5,07	0,20	0,47	0,639
	2	5,01	0,20		

Observa-se na Tabela 10 que assim como o Cai, os participantes da pesquisa que indicaram não utilizar o EFV a média de Cai foi menor em relação aos que fazem uso do medicamento (médias de 4,97 e 5,06, respectivamente).

Em relação ao momento de avaliação, nota-se que o Cai médio antes da intervenção era de 4,99, passando para 5,03 após o tratamento. Vê-se também que tal variável apresenta diferença significativas entre os grupos apenas no período pré intervenção, sendo que neste momento os grupos 1 e 2 apresentaram médias de Cai de 4,93 e 5,05, respectivamente. Embora a diferença não seja significativa, nota-se que ao contrário do observado no momento pré, após a intervenção o grupo 1 apresenta uma média maior de Cai (5,07), em relação ao grupo 2 (5,01).

#### 4.4.5 Fósforo (P)

**Tabela 11 - Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável P**

Fatores	$\chi^2$	Graus de liberdade	Valor p
Intercepto	155,25	1	< 0,001*
Idade	0,39	2	0,8228
Raça	5,97	3	0,1133
Fumo	0,18	1	0,6742
IMC	0,73	3	0,8666
EFV	0,17	1	0,6820
TDF	0,61	1	0,4348
Grupo	1,75	1	0,1858
Momento	1,26	1	0,2621
Grupo:Momento	2,03	1	0,1544

\* valor p < 0,05

Na Tabela 11 são expostos os resultados da análise de variância para a variável P. Percebe-se que não há evidências amostrais suficientes de que as covariáveis estudadas tenham efeito significativo em P neste caso, ao nível de 5% de significância.

#### 4.4.6 Glicose

**Tabela 12 - Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável Glicose**

<b>Fatores</b>	$\chi^2$	<b>Graus de liberdade</b>	<b>Valor p</b>
Intercepto	100,53	1	< 0,001*
Idade	2,05	2	0,3586
Raça	1,07	3	0,7832
Fumo	0	1	0,9924
IMC	3,8	3	0,2842
EFV	0,72	1	0,3961
TDF	0,86	1	0,3533
Grupo	0,28	1	0,5979
Momento	0,19	1	0,6638
Grupo:Momento	2,85	1	0,0915

\* valor p < 0,05

Similar ao caso anterior, é evidente pela Tabela 11 que nenhuma das variáveis avaliadas tiveram efeito significativo na glicose dos indivíduos.

#### 4.4.7 Uréia

**Tabela 13- Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável Ureia**

<b>Fatores</b>	$\chi^2$	<b>Graus de liberdade</b>	<b>Valor p</b>
Intercepto	51,98	1	< 0,001*
Idade	2,63	2	0,2688
Raça	1,56	3	0,6688
Fumo	0,02	1	0,8909
IMC	2,27	3	0,5182
EFV	2,13	1	0,1442
TDF	17,12	1	< 0,001*
Grupo	0,96	1	0,328
Momento	0,16	1	0,6876
Grupo:Momento	1,06	1	0,3039

\* valor p < 0,05

Ao se analisar a Tabela 13, nota-se que TDF teve efeito significativo em Ur (valor  $p < 0,001$ ), porém nenhuma outra variável foi significativa ao ponto de rejeitar a hipótese de não efeito sobre Uréia.

#### 4.4.8 Creatinina

**Tabela 14 - Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável Cr**

Fatores	$\chi^2$	Graus de liberdade	Valor p
Intercepto	76,24	1	< 0,001*
Idade	1,11	2	0,5738
Raça	0,87	3	0,8328
Fumo	0,25	1	0,6178
IMC	2,43	3	0,4889
EFV	0,35	1	0,5531
TDF	11,57	1	< 0,001*
Grupo	2,28	1	0,1312
Momento	2,64	1	0,1041
Grupo:Momento	3,55	1	0,0594

\* valor  $p < 0,05$

Considerando o interesse em avaliar o efeito sobre Cr, observa-se na Tabela 11 que TDF teve efeito significativo (valor  $p < 0,001$ ), enquanto que as demais variáveis não foram significativas para a variabilidade de Cr.

#### 4.4.9 Paratormônio (PTH)

**Tabela 15 - Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável PTH**

Fatores	$\chi^2$	Graus de liberdade	Valor p
Intercepto	16,32	1	< 0,001*
Idade	0,62	2	0,7323
Raça	2,7	3	0,4403
Fumo	5,35	1	0,0207*
IMC	0,73	3	0,8668
EFV	0,74	1	0,3903
TDF	0,56	1	0,4557
Grupo	0,5	1	0,478
Momento	0,47	1	0,4928
Grupo:Momento	4,84	1	0,0277*

\* valor  $p < 0,05$

A partir da Tabela 15 são dispostos os resultados da análise de variância para a resposta PTH. Ao se observar os resultados nota-se que o fato do indivíduo fumar afeta a medida de PTH (valor p de 0,0207), além de que a interação entre grupo e tratamento também demonstrou efeito significativo (valor p de 0,0277), indicando que houve disparidade entre os valores antes e depois a intervenção conforme os grupos.

Para avaliar quais níveis das variáveis fumo e interação entre grupo e momento que causam diferença no PTH, foi aplicado o teste de contrastes utilizando as médias de mínimos quadrados, cujos resultados são apresentados a seguir.

**Tabela 16 - Resultados do teste de contrastes para comparação das médias de PTH entre os níveis dos fatores significativos**

Variável		Média	Desvio padrão	T	Valor p
<b>Fumo</b>					
	Não	47,65	19,94	2,13	0,025
	Sim	38,50	15,22		
<b>Momento</b>	<b>Grupo</b>				
Pré	1	46,12	17,49	1,05	0,296
	2	40,31	17,98		
Pós	1	46,06	20,17	-0,71	0,481
	2	47,83	20,63		

Pela Tabela 16, nota-se que os pacientes que indicaram não fumar, a média de PTH foi maior em relação aos tabagistas (médias de 47,65 e 38,50, respectivamente).

A interação entre grupo e momento de avaliação também se mostrou significativa. Entretanto, não foram observadas diferenças entre os grupos avaliados tanto nos momentos pré, quanto pós intervenção, embora as médias de PTH tenham sido maiores para o grupo 1 antes do tratamento e para o grupo 2 após. Porém, a influência da interação se dá na comparação dos momentos avaliados de cada grupo, sendo que enquanto o PTH manteve-se aproximadamente constante em ambos os momentos (médias de 46,12 e 46,06, respectivamente), o PTH do

grupo 2 passou de 40,31 antes da intervenção, para 47,83 após a intervenção, grupo no qual identificou-se diferenças significativas.

#### 4.4.10 Osteocalcina

**Tabela 17 - Análise de variância dos efeitos fixos do modelo linear misto ajustado a variável Osteocalcina**

Fatores	$\chi^2$	Graus de liberdade	Valor p
Intercepto	15.43	1	< 0,001*
Idade	0.16	2	0,9228
Raça	1.37	3	0,7129
Fumo	2.07	1	0,1499
IMC	0.98	3	0,8064
EFV	2.7	1	0,1006
TDF	0.18	1	0,6748
Grupo	0.43	1	0,5097
Momento	3.31	1	0,0691
Grupo:Momento	0.93	1	0,3361

\* valor p < 0,05

No que diz respeito à variável Osteocalcina, nota-se que a 5% de significância não houveram covariáveis significantes para explicar a variabilidade referente a resposta, sendo que apenas o intercepto foi significativo.

Uma vez que nenhum fator se mostrou significativo, não foi aplicado o teste de contrastes utilizando as médias de mínimos quadrados para a variável Osteocalcina.

Em síntese pode-se resumir os resultados aqui apresentados, de um ponto de vista prático, assumindo que houve efeito evidente da suplementação com vitamina D nas variáveis VTD, Cai e PTH

## 4.5 Correlação de Pearson

### 4.5.1 Grupo 1

**Tabela 18 - Resultados do teste de correlação de Pearson entre o VTD e as medidas selecionadas para os pacientes do grupo 1, antes e após a intervenção**

Medida	Pré		Pós	
	<i>r</i>	Valor p	<i>r</i>	Valor p
PTH	-0,28	0,161	-0,30	0,099
Ca T	0,02	0,901	0,09	0,613
Ca i	0,0002	0,999	-0,003	0,987
Osteoc	-0,12	0,584	0,10	0,608
P1NP	0,08	0,750	0,10	0,786
Ur	-0,19	0,286	-0,23	0,186
Cr	-0,27	0,112	-0,15	0,392

Observa-se na Tabela 18 que nenhuma das correlações entre as medidas selecionadas e o VTD mostrou-se significativa ao nível de 5% de significância para os pacientes do grupo 1, tanto antes quanto após a intervenção. Nota-se também que avaliando os coeficientes de correlação de Pearson obtidos, todos foram classificados como fracos, destacando-se que o maior deles, em valores absolutos foi observado entre o VTD e o PTH, para o momento pós-intervenção, de -0,30, mostrando que enquanto a VTD aumentava o PTH diminuía e para osteocalcina e P1NP os maiores valores positivos, embora não significativos, mostram uma relação direta que conforme a VTD aumenta estes valores também aumentam.

### 4.5.2 Grupo 2

**Tabela 19 - Resultados do teste de correlação de Pearson entre o VTD e as medidas selecionadas para os pacientes do grupo 2, antes e após a intervenção**

Medida	Pré		Pós	
	<i>r</i>	Valor p	<i>r</i>	Valor p
PTH	0,12	0,566	-0,04	0,846
Ca T	-0,05	0,776	-0,09	0,593
Ca i	-0,03	0,867	-0,21	0,253
Osteoc	0,33	0,122	0,08	0,725
P1NP	0,05	0,851	-0,73	0,158
Ur	0,17	0,343	-0,06	0,754
Cr	0,27	0,123	0,17	0,322

Assim como observado para o grupo 1, a Tabela 19 apresenta que nenhuma das medidas selecionadas apresentou correlação significativa com o VTD, considerando os resultados obtidos pelos pacientes do grupo 2, tanto antes quanto após a intervenção, fixado o nível de significância em 5%.

Entretanto, observa-se que o coeficiente de correlação de Pearson entre o VTD e a osteocalcina (Osteoc) foi de 0,33 para o momento pré-intervenção, indicando uma correlação moderada entre as variáveis e que a medida que aumenta o VTD, o Osteoc também tende a aumentar, uma vez que o coeficiente é positivo. Ainda, vê-se também que a correlação entre VTD e P1NP foi de -0,73 no momento pós-intervenção, caracterizando-se como uma correlação forte entre as variáveis, indicando que a medida que o VTD aumenta, o P1NP tende a diminuir (destaca-se que mesmo forte a correlação, não houveram evidências amostrais de que a mesma é significativa, uma vez que o dado do P1NP não consta para a maior parte dos pacientes).

DISCUSSÃO

## 5 DISCUSSÃO

A prevalência de deficiência de Vitamina D na população estudada se mostrou elevada como no resultado obtido no estudo de Sales, 2014, 66 % no gênero feminino e 72% no masculino, atribuindo-se a essa população deficiência de nutrientes devido a infecção viral e/ou uso de antirretrovirais, além disso encontrou-se um baixo consumo de alimentos fonte de vitamina D (81% no gênero feminino e 87% no masculino) e baixa exposição solar no grupo com hipovitaminose D ( $p < 0,009$ )<sup>60</sup>.

Em 2016 foi feito um estudo retrospectivo da prevalência de hipovitaminose D no ambulatório através de levantamento de exames realizados de 382 indivíduos e encontramos 82% de níveis abaixo de 30 ng/ml.

O que se pode verificar através dos resultados é um aumento significativo nos níveis de Vitamina D no grupo 1, diferente do grupo 2, podendo-se levar a conclusão de que o grupo 1 recebeu vitamina e o grupo 2 o placebo, e que a suplementação foi eficaz, elevando os níveis a normalidade dentro do período proposto de 6 meses de tratamento. Sendo também seguro na dosagem utilizada de 50.000 UI, já que não houve nenhum caso em que os níveis ultrapassassem o valor máximo de referência que é 100 mg/ml. Conforme a proposta de fontes alimentares a de suplementação de Holick <sup>56</sup> com 50.000 UI como sendo suficiente e segura.

Estudos com indivíduos com artrite reumatóide há muito tempo utilizam doses de 100.000 U vitamina D diárias, mostrando-se também seguras e eficazes com resultados positivos no processo inflamatório e um aumento gradativo do cálcio esquelético<sup>61</sup>.

Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Stallings<sup>55</sup> e colaboradores que realizaram um estudo com 44 indivíduos com idade entre 8,3 e 24,9 anos com HIV e utilizou doses menores de 4000 UI e 7000UI, respectivamente e obteve 80% de eficácia na suplementação.

Trabalhos realizados com a população geral, como na Dissertação de Moreira, 2006 onde suplementou idosos institucionalizados com 25000 UI por semana também obteve resultado seguro e eficaz, o grupo tratado com vitamina D e exposição ao sol obteve aumento em 84%<sup>62</sup>. Em um outro estudo realizado por Galvão et al, 2016 suplementando idosos institucionalizados com 50000 UI, 58,3% dos suplementados não alcançaram níveis suficientes após oito semanas de tratamento, mostrando que o fator tempo pode ser importante a ser considerado como coadjuvante na eficácia<sup>63</sup>.

No nosso estudo a exposição a luz solar foi baixa como verificados nos resultados e, analisando caso a caso, principalmente quanto ao grupo 2, que recebeu placebo, poderia se esperar, conforme as recomendações na literatura, que a exposição recomendada pudesse causar elevação nos níveis da vitamina D, porém isso não aconteceu, mostrando que o uso de suplementos teve resultados melhores.

Finamor<sup>31</sup> realizando suplementação de nove pacientes com Psoríase e 16 com Vitiligo com 35000 UI diárias por 06 meses, obteve aumentos significativos de  $14.9 \pm 7.4$  para  $106.3 \pm 31.9$  ng/ml e de  $18.4 \pm 8.9$  para  $132.5 \pm 37.0$  ng/ml, respectivamente.

Houve sim, dentre dois indivíduos pertencentes ao grupo 2, que após 3 meses de estudo apresentou nível sérico de 1,25 vitamina D abaixo de 10 ng/ml e, conforme definido na metodologia, estes foram excluídos do estudo e imediatamente suplementados com vitamina D na dosagem utilizada no estudo, tendo sua evolução acompanhada pelos respectivos médicos.

No grupo 1, apesar dos resultados de suplementação 5,5 % dos pacientes ainda apresentaram níveis séricos de 1,25 vitamina D abaixo da normalidade, sendo que destes 20% não fazia uso do antirretroviral Tenofovir. Pode-se atribuir esse resultado a fatores orgânicos, polimorfismo no receptor de vitamina D que dificultaram a normalização dos níveis.

Como era esperado, também a suplementação com vitamina D contribuiu para evitar perda de cálcio, resultado disto é que pacientes do grupo 2 tiveram tendência de aumento do PTH e redução do cálcio urinário, diferentemente do grupo 1 onde a 1,25 vitamina D teve aumentos significativos.

Houve tendência de aumento do P no grupo 1 e redução no grupo 2, porém não significativas esta é uma medida conjunta com Cálcio total e PTH, quando analisado a correlação da vitamina D com P, cálcio e cálcio iônico, não foi positivo, ou seja, mesmo havendo uma tendência de aumento no grupo 1 esta não apresentou correlação, pois sabe-se que a produção de vitamina D é regulada pela produção de PTH, que por sua vez é regulado pelos níveis séricos de cálcio, ou seja, numa hipocalcemia, detectada pelos sensores de cálcio presentes nas glândulas paratireoides, sinalizam para aumento na síntese, secreção e expressão do PTH, que em conjunto com a vitamina D mantém os níveis de cálcio normais. O PTH também diminui a reabsorção do P pelos túbulos renais, aumentando a excreção destes pela urina, portanto a longo prazo as tendências nas curvas observadas podem se tornar significantes<sup>64</sup>.

Na análise do modelo linear misto para o PTH em relação a diversas variáveis, houve significância para o fumo. Um trabalho realizado pela Universidade Federal de Londrina com pacientes em hemodiálise traçou o perfil destes encontrando 14,4% de tabagismo em curso e uma prevalência de hipovitaminose D de quase 90%, o que era de se esperar para uma população com essa patologia, mais estudos que correlacionem essas variáveis não foram encontrados<sup>65</sup>.

Quanto aos valores de linfócitos CD4, verificou-se através do gráfico um aumento significativo no grupo 1, o qual também apresentou aumento significativo nos níveis séricos de 1,25 vitamina D, resultado este muito motivador. Não é possível afirmar que a vitamina D foi determinante no aumento, porém ambos os grupos, embora aleatórios, não tinham perfis muito distintos como podemos observar nos demais valores e em todos os gráficos, com exceção do resultado final da vitamina D e CD4. Assim sendo é possível que a correção dos valores de vitamina D nestas 24 semanas, pode ser atribuído a ação pleiotrópica da vitamina D, uma vez que como citado anteriormente a ativação das células toll-like em macrófagos aumentam a expressão do receptores de vitamina D (VDR), que por sua vez ativam a transcrição de DNA dos elementos respondedores de vitamina D alocados na região reguladora dos genes-alvo do calcitriol<sup>23,66,67</sup>.

Aplicando o CD4 ao modelo linear misto em relação a diversas outras variáveis que pudessem influenciar em seus níveis, tais como idade, raça e até IMC, não se obteve nenhum valor de significância.

Aplicando esse modelo de análise para a vitamina D nas mesmas variáveis é importante destacar a significância que houve em relação aos níveis de vitamina D e fumo, há poucos estudos sobre essa associação, no entanto é conhecido o potencial inflamatório do fumo e um estudo analisou os níveis de vitamina D, a proteína C reativa (PCR) versus fumantes e não fumantes e encontrou significância entre deficiência de vitamina D, PCR em fumantes<sup>68</sup>.

Em relação ao Tenofovir e Efavirenz, estudos procuram demonstrar que o uso destas medicações aumenta a incidência de osteoporose e risco de fraturas. Pelos resultados obtidos não foi observado influência negativa destas na elevação da vitamina D, sendo assim a pratica preventiva e precoce de suplementação da vitamina D, evitando deficiências e um estudo longitudinal poderia ser utilizado para avaliar o efeito da vitamina D na redução de fraturas nesta população<sup>39,40</sup>.

No modelo linear misto obtivemos significância dos níveis de vitamina D em relação ao Efavirenz, mas não ao Tenofovir, conhecido por alterar a função renal. Quando realizado o teste contraste, conseguiu-se concluir que os indivíduos que não faziam uso do Efavirenz tinham sempre níveis maiores de vitamina D, o que foi significativo.

Quando avaliamos estes mesmos antirretrovirais em relação aos valores de cálcio total, a média foi sempre maior daqueles que faziam uso do Efavirenz, diferente do Tenofovir, que apresentou média maior de cálcio nos participantes que não faziam uso do mesmo e com nível de significância. Avaliando caso a caso, a minoria, 5,4% teve aumento acima do nível padrão, sendo que em um caso houve a redução do nível que estava elevado para nível dentro do padrão.

Estas mesmas análises realizadas com cálcio iônico mostraram também significância no grupo 1 e, também quando avaliado em relação ao uso de Efavirenz, analisando individualmente os casos, verificou-se que apenas 2,7% dos indivíduos apresentou nível sérico acima do padrão, em ambos os grupos. Além disso, esses valores aumentados de cálcio iônico não estavam acompanhados de aumento do PTH, nem tão pouco da creatinina, o que pode reforçar o resultado obtido em relação ao Efavirenz.

Quanto aos hormônios de síntese e remodelação óssea, P1NP, Osteocalcina, observa-se que no grupo 1 também houve tendência de aumento, embora sem significância estatística. Através do método estatístico da correlação de Pearson pode-se verificar que é positiva entre a vitamina D e a osteocalcina e negativa com P1NP, mas como o número de resultados deste último parâmetro foi pequeno, torna-se difícil a conclusão do resultado.

No entanto, conforme a literatura e também como são conhecidas suas funções na síntese óssea, quanto a osteocalcina leva-se a hipótese de que melhorou a captação de cálcio pelos osses.

Um estudo de revisão sistemática e metanálise onde procurou mostrar associação de fraturas e suplementação tanto de cálcio como de vitamina D3 em adultos mostrou que houve sim uma associação positiva<sup>69</sup>.

Quando analisamos o Índice de massa corporal (IMC) nos grupos como já citado a maioria dos participantes, 63% do no total, encontra-se acima do normal ( $> 24,9 \text{ kg/m}^2$ ), ou seja, o mesmo resultado foi verificado num estudo que procurou mostra a relação entre IMC, massa livre de gordura e massa gorda e taxa metabólica basal (TMB) e níveis de vitamina D e receptores VDR em 298 adultos, mostrou associação dos três primeiros com vitamina D e a TMB com receptor VDR. Isso nos leva a pensar que a influência dos níveis séricos de vitamina D pode a longo prazo ser um fator para contribuir favorável ou desfavoravelmente para aumento na massa gorda ou perda de massa magra, já que também no estudo anterior com idosos institucionalizados verificou-se melhora da força muscular<sup>70</sup>.

Quanto a hipovitaminose D e alterações metabólicas como hiperglicemia, alguns estudos mostram resultados significantes entre níveis de insulina e de vitamina D, como o estudo de Sajjadi<sup>71</sup>, no entanto, nesta análise os resultados não mostraram significância, ou seja, pacientes com hiperglicemia, mantiveram seus níveis mesmo após suplementação e melhora dos níveis da vitamina D.

Os exames solicitados para acompanhar a função renal mostraram que não houve alteração desta, demonstrando mais uma vez a segurança da dose utilizada. Aqueles pacientes que já tinham uma elevação da creatinina, porém sem histórico de doença renal, assim a mantiveram. Os estudos com suplementação também não relataram toxicidade renal nas doses utilizadas<sup>57</sup>.

CONCLUSÃO

## 6 CONCLUSÃO

A prevalência de deficiência de vitamina D encontrada através do estudo realizado por Stephanie, 2014 e levantamento recente mostrou-se elevada em 76,4%. A suplementação de colecalciferol (vitamina D3) foi eficaz, 84% dos pacientes apresentaram níveis sanguíneos normalizados em 06 meses de uso.

Não houve diferença significativa estatisticamente nos níveis de vitamina D quanto à idade, raça e Índice de Massa Corporal. No entanto, quanto ao tabagismo através da análise do modelo linear misto encontrou-se significância com a vitamina D, o que nos leva a hipótese de ação inflamatória do fumo sobre o organismo.

Comparando os níveis de cálcio iônico observou-se que houve maior aumento no grupo 1 em comparação com o grupo 2 após os seis meses, no entanto os níveis destes encontravam-se dentro da normalidade, portanto, não sendo demonstrativos de alteração na função renal;

Quanto ao Paratormônio (PTH) houve maior aumento no grupo 2, porém sem alcançar níveis acima da normalidade em sua maioria, o que pode indicar o mecanismo compensatório do organismo em aumentar o PTH para evitar perda óssea;

O monitoramento da função renal através da dosagem de cálcio e fósforo na urina de 24 horas parece ser uma ferramenta importante, devido a sua sensibilidade, a dificuldade existente está na realização do exame por parte dos pacientes, uma vez que requer tempo e dedicação na coleta da amostra, desta forma a adesão a este exame no estudo foi restrita a menos da metade dos participantes;

Quanto ao cálcio não se mostrou significativa como grupo que suplementou com a mesma, bem como os valores de PTH, já que ficou bem claro que seus níveis não aumentaram. Porém no grupo que suplementou com placebo, houve

uma forte tendência de que a medida que os níveis de vitamina D diminuem o PTH aumenta, o mesmo ocorrendo com P1NP, porém com osteocalcina houve tendência positiva, o que mostrou resultado ambíguo, já que ambos são hormônios de remodelação óssea.

Portanto conclui-se que através deste estudo a influência que alguns fatores como o tabagismo, uso de medicamentos como o Efavirenz podem influir de maneira negativa nos níveis de vitamina D e dada a sua importância e atuando como um provável coadjuvante na melhora do CD4, a suplementação se faz necessária e a escolha da dosagem adequada resulta na eficácia do tratamento.

## REFERÊNCIAS

## 7 REFERÊNCIAS

1. Adams JS HM. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2010;95:471-78.
2. Canuto J et al. Fatores de risco associados à hipovitaminose D em indivíduos adultos infectados pelo HIV/Aids. *Arch Endocrinol Metabol.* 2005;59:34-41.
3. Marques CDL DA, Fragoso TS, Duarte, ALBP. A importância da vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50.
4. Holick M, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
5. Peters BSE, ML. Vitamina D. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes. 2014:1-23.
6. Moreira RO, Duarte MPC, Farias MLF. Distúrbios do Eixo Cálcio-PTH-Vitamina D nas Doenças Hepáticas Crônicas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:443-50.7. Feldman D, Bouillon R, Giovannucci E, Goltzman D, Hewison M. *Vitamin D.* 4<sup>th</sup> edition: Elsevier, 2005.
8. Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em adultos. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:25-37.
9. Junior E, Fernandes DC, Almeida ATF, Borges, FA, Novaes, JAR. Epidemiologia da deficiência de vitamina D. *Rev Científica do ITPAC* 2011;4.
10. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Burlet N, Delmas P, Reginster JY. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone.* 2008;42:246-9.
11. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080s-6s.
12. Silva BCC, et al. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:482-8.
13. Bernabei R, Martone AM, Ortolani E, Landi F, Marzetti E. Screening diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clinical Cases in*

Mineral and bone metabolism. 2014;11:201-7.

14. Maeda SS, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de endocrinologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5).
15. Motta V. Metabolismo mineral e ósseo. *Bioquímica clínica: Princípios e Interpretações: Medbook;* 2011. p. 142-66.
16. Szulc P NK, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int.* 2017;2451-556.
17. Saúde Md. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. 2014.
18. Vieira J. Considerações Sobre os Marcadores Bioquímicos do Metabolismo ósseo e sua utilidade prática. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 1999;43.
19. Avolio G BC, Oliveira JX, Costa C, Alonso G. The role of vitamin D3 and osteocalcin in the bone metabolism: a necessary analysis to optimize the osteointegration *Rev Inst Ciênc Saúde* 2008;26:347-50.
20. Compston J. HIV infection and osteoporosis. *BoneKEy Reports* 4: 635.2015: 2-5.
21. D' Avino A, Lassandro A, Lamonica S, Piccoli B, Fabbiani M, Mondì A, et al. Prevalence of osteoporosis and predictors of low BMD in a cohort of HIV-1-infected patients in Rome: features of a population at high risk. *Journal of the International AIDS Society.* 2014,17(Suppl 3):19570.
22. Satilmis SCO, Biyik I, Ozturk D, Celik K, Akın F, et al, al e. Association between serum vitamin D levels and subclinical coronary atherosclerosis and plaque burden/composition in young adult population. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015;159:67-72.
23. Lucas RM, Gorman S, Geldenhuys S, Hart PH. Vitamin D and Immunity. *Prime Reports.* 2014:1-11.
24. Jiménez-Sousa MA MI, Medrano LM, Fernández-Rodríguez A, Resino S. Vitamin D in Human Immunodeficiency Virus Infection: Influence on immunity and disease. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:1-11.

25. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll- like receptor triggering of a vitamin D- mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;1770-3.
26. Wallis RS ZA. Vitamin D as adjunctive Host-Directed Therapy in Tuberculosis: A Systematic Review *Open Forum Infectious Diseases*. 2016;1-7.
27. Watkins RR, Lemonovich TL, Salata RA. An update on the association of vitamin D deficiency with common infectious diseases. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93:363-8.
28. Vipul P, Suchi C, Avinash A, Manish G, Sukriti K, Ved P. Correlation of serum vitamin D level with mortality in patients with sepsis. *Indian J Crit Care Med* 2017;21:199- 204.
29. Takeuti FAC, Guimaraes FS-F, PS-F Guimaraes. Applications of Vitamin D in Sepsis Prevention. *Discov Med*. 2018;25:291-7.
30. Colotta F JB, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun*. 2017;85:78-97.
31. Finamor D, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LCM, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD. A pilot study assessing the effect of prolonged amination of high doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo ad psoriasis. *Dermato Endocrinology*. 2013 january/february/ march:222-34.
32. Villar LM, Del Campo JA, Ranchal I, Lampe E, Romero-Gomez M. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis 2013;19:5917- 24.
33. *Boletim Epidemiológico- Aids e IST*. 2018:64.
34. Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succi RCM, Chacra AR. Alterações Metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49:871-81.
35. Eckard AR O'Riordan MA, Rosebush JC, Lee ST, Habib JG, Ruff JH, et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antivir Ther*. 2017.
36. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006:2165-74.

37. Gedmyntas L WE, Losina E, Katz JN, Solomon DH. Comparative risk of fracture in men and women with HIV. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014.
38. Gedmintas L, Wright EA, Dong Y, Lehmann E, Katz JN, Solomon DH, et al. Factors associated with fractures in HIV- infected persons: which factors matter? *Osteoporos Int*. 2017;23:9-44.
39. Sudfeld CR, Molim W, Aboud S, Giovannucci EL, Mugusi FM, Fawzi WW. Vitamin D and HIV progression among Tanzanian adults initiating Antiretroviral Therapy. *Plosoneorg*. 2012;7:1-11.
40. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2016;3:e158-e65.
41. McComsey GA et al. HIV infection and osteoporosis. *J Infect Dis*. 2011;179:1-801.
42. Theodorou M ST, Van Gossum M, Dewit S. Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV infected patients. *Clinical Nutrition*. 2013;30:1-6.
43. Rey D, Treger M, Sibilia J, Priester M, Bernard-Henry C, Cheneau C, Javier RM. Bone mineral density changes after two years of ARV treatment, compared to naive HIV-1 infected patients not on HAART. *Scand J Infect Dis* 2014;26:1-8.
44. Dravid A, Kulkarni M, Borkar A, Dhande S. Prevalence of bone mineral density among HIV patients on long - term suppressive antiretroviral. *Journal of the International Aids Society JIAS*. 2014.
45. Ayudin O, Karaosmanoglu HK, Karahasanoglu R, Tahmazc M, Nazlıcan O. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/Aids patients. *Braz J Infect Dis*. 2013;17:707-11.
46. Moran CA, Weitzmann MN, Ofotokun I. Bone Loss in HIV Infection. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2017;9:52-67.
47. Luetkemeyer AF HD, Currier JS. Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. *Top Antivir Med*. 2012 jun-jul:48-60.

48. Aguilar-Jimenez W V-OS, Gonzalez S, Zapata W, Saulle I, Garziano M, et al. Precursor Forms of Vitamin D Reduce HIV-1 Infection In Vitro. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73:497-506.
49. Ezeamama AE, Guwatudde D, Wang M, Bageda D, Keyeyune R, Sudefeld C, et al. Vitamin-D deficiency impairs CD4+T-cell count recovery rate in HIV-positive adults on highly active antiretroviral therapy: A longitudinal study. *Clin Nutr*. 2017;35:1110-7.
50. Lindoso AABP, Jamal LF, Sakabe, S. Guia Básico Para Prevenção, Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose em Pessoas Vivendo com HIV. 2017:1-23.
51. Gupta A, Montepiedra G, Gupte A, Zeldow B, Jubulis J, Detrick B. Low Vitamin- D Levels Combined with PKP3-SIGIRR-TMEM16J Host Variants Is Associated with Tuberculosis and Death in HIV-Infected and Exposed Infants. *Plos One*. 2015:1-19.
52. Cillóniz C, García-Vidal C, Moreno A, Miro JM, Torres A. Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16:579-88.
53. Mamani M, Muceli N ; Ghasemi Basir HR; Vasheghani M; Poorolajal J. Association between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and community-acquired pneumonia: a case-control study. *International Journal of General Medicine*. 2017;10:423–9.
54. Chiliza N, Du Toit M, Wasserman S. Outcomes of HIV-associated pneumocystis pneumonia at a South African referral hospital. *PLoS One*. 2018;13.
55. Stallings VAM, Schall JI, Hediger ML, Zemel BS, Tuluc F, Dougherty KA, et al. Dose Vitamin D3 supplementation in Children and Young adults with HIV/Aids: A Randomized, Placebo- Controlled Trial. *Peditric Infect Dis J*. 2015;34:e32-40.
56. Holick MF. Vitamina D- Como um tratamento tão simples pode reverter doenças tão importantes. São Paulo: Fundamento; 2015.
57. Bussab WO MP. Estatística Básica. Saraiva. 2012.
58. Bates DM, Bates MD, Matrix L. The lme4 package.R package version. 2007;2:74.
59. R Development Core Team., R: a language and environment for

statistical computing. R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria. 2015.

60. Sales S, Matta S, Assone T, Fonseca, LAM, Duarte JA, Casseb JSR. High frequency of deficient consumption and low blood levels of 25-hydroxyvitamin D in HIV1-infected adults from São Paulo city, Brazil. *Scientific Reports*. 2014;1-6.
61. Brohult J, Jonson B. Effects of Large Doses of Calciferol on Patients with Reumathoid Arthritis. *Scand J Rheumatology* 1973;2:173-76.
62. Moreira L. Efeitos da suplementação de vitamina D (calecalciferol) na força muscular de idosos institucionalizados da cidade de São Paulo, Brasil: Universidade Federal de São Paulo, 2006.
63. Galvão LO, Reis CMS, Galvão MF, Motta LACR. The effectiveness of vitamin D3 replacement in the elderly at a dose of 50,000 UI per week for 8 weeks: is it enough? *Geriatr Gerontol Aging*. 2016;10:93-100.
64. Calixto-Lima L, Reis NT. Metabolismo do Cálcio e Vitamina D, hormônio Paratireoideano e a Osteoporose. In: Rubia, editor. *Intrepretação de Exames Laboratoriais Aplicados à Nutrição* 2012. p. 191-212.
65. Jaqueto M, Delfino VDA, Bortolasci CC, Barbosa DS, Morimoto HK, Frange FRN, et al. Os níveis de PTH estão relacionados com estresse oxidativo e inflamação em pacientes renais crônicos em hemodiálise? *J Bras Nefro*. 2016;38:288-95.
66. Abraham AG, Zhang L, Calkins K, Tin A, Hoofnagle A, Palella FJJ, et al. Vitamin D status and immune function reconstitution in HIV-infected men initiating therapy. *AIDS*. 2018;32:1069-76.
67. Monticielo OA. Estudos dos polimorfismos Bsm1 e Fok1 do receptor da vitamina D e avaliação dos níveis séricos da 25-hidroxivitamina D em pacientes com lupus eritematoso sistêmico. Tese. 2011: 150.
68. Hyemi L, Kyoung-Nam K, Youn-Hee L, Yun-Chul H. Interaction of Vitamin D and Smoking on Inflammatory Markers in the Urban Elderly. *J Prev Med Public Health*. 2015;48:249-56.
69. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:2466-82.

70. Silva PB, Schneider RH. O papel da vitamina D na força muscular em idosos The role of vitamin D in muscle strength among the elderly *Acta Fisiatr.* 2016;23:96-101.
71. Sajjadi SF, Mirzaei K, Khorrami-Nezhad L, Maghbool Z, Keshavarz SA. Vitamin D Status and Resting Metabolic Rate May Modify through Expression of Vitamin D Receptor and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1 Alpha Gene in Overweight and Obese Adults. *Ann Nutr Metab* 2017;73:43-9.

---

***ANEXOS***

## Anexos

### Anexo A - Impresso de orientação quanto ao uso da suplementação e exposição ao sol

## **Orientação para exposição ao sol no tratamento de hipovitaminose Vitamina D**

**ATENÇÃO: Tome uma cápsula por semana, no horário do almoço ou do jantar**

Os protetores solares impedem, quase que totalmente, que o corpo produza vitamina D a partir do sol. É bom alertar que a radiação UVB emitida pelo sol não atravessa o vidro, o que também impede a produção de vitamina D. Não existem dados científicos de que a exposição moderada ao sol cause melanoma. A exposição moderada ao sol não produz bronzeamento. A exposição moderada consiste numa exposição de braços ou pernas que varia de 15 a 30 minutos, suficientes para a pele ficar com leve vermelhidão. A exposição deve ser feita de 2 a 3 vezes por semana. Após esse tempo aplique protetor solar de no mínimo **15 FSP, preferencialmente de 30 FSP.**

**“Lembre-se a vitamina D é importante na manutenção dos ossos, disposição e auxilia nas defesas do organismo”**

**Ambulatório ADEE-3002**

## Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-  
HCFMUSP

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### Dados de Identificação do sujeito da Pesquisa ou Responsável Legal

1. Nome: \_\_\_\_\_  
 Doc. Identidade nº: \_\_\_\_\_  
 Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_  
 Complemento: \_\_\_\_\_  
 Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_  
 CEP: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_
  
2. Responsável Legal: \_\_\_\_\_  
 Doc. Identidade nº: \_\_\_\_\_  
 Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_  
 Complemento: \_\_\_\_\_  
 Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_  
 CEP: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_
  
3. Dados da Pesquisa: Título: **“Eficácia da Suplementação de Vitamina D em Pacientes Infectados pelo HIV -1”**
  
4. Pesquisador: **Prof.Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb**  
 Cargo/Função: \_\_\_\_\_ Inscr.Conselho Regional nº: \_\_\_\_\_  
 Unidade do HCFMUSP \_\_\_\_\_
  
5. Avaliação do risco da Pesquisa: mínimo ( ) médio ( ) baixo ( ) maior ( )

6. Duração da Pesquisa: 01 ano

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP**

O Senhor esta sendo convidado s participar do projeto de pesquisa: “Eficácia da suplementação de vitamina D nos pacientes infectados pelo HIV-1 com níveis abaixo do normal (30 ng/dl)”, de responsabilidade do pesquisador Prof, Dr. Jorge S.do R. Casseb.

**Objetivos:** O Objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D em pacientes HIV com níveis de vitamina D abaixo de 30ng/dl

**Procedimentos e Propósitos:** Os pacientes atendidos pelo ambulatório de Imunodeficiências Secundárias com níveis de Vitamina D menor que 30 ng/dl, serão divididos em dois grupos, aleatoriamente, onde o grupo 1 será suplementado com Vitamina D e o grupo 2 com placebo, ambos por 06 meses.

**Desconforto e Risco da pesquisa:** mínimo

**Benefício:** Os sujeitos da pesquisa poderão apresentar resultados do ensaio que serão importantes na decisão da prática clínica aplicada a pacientes infectados pelo HIV- 1 com hipovitaminose D.

**Duração do Estudo:** 14 meses a contar da data da aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.

O voluntário tem acesso a qualquer tempo, as informações relacionadas à pesquisa, inclusive a esclarecimento de dúvidas. Não é obrigatório continuar participando do projeto, pode, a qualquer momento, sair do mesmo, sem que deixe de ser tratado como os demais pacientes assistidos no ambulatório DST/AIDS do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e esta protegido quanto a confidencialidade, sigilo e privacidade.

O pesquisador responsável Prof. Dr. Jorge S.do R. Casseb pode ser encontrado no endereço Rua Dr Eneas de Carvalho de Aguiar, 500 – Cerqueira Cesar- 3º andar, São Paulo, Telefone 3061-7193.

Se houver dúvida ou alguma consideração a respeito da pesquisa, entre em contato como Comitê de Ética em Pesquisa – Rua Ovídio Pires de Campos, 225-5º andar- tel: 2661-6442 ramais 16,17,18, por email: [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br)

**CONSENTIMENTO**

“ Declaro que, após adequadamente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente projeto de pesquisa”

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Sujeito da pesquisa

O presente TCLE foi redigido pelos pesquisadores responsáveis e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa – CEP – FMUSP

Este termo é impresso em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa e uma arquivada pelo pesquisador.

Rúbrica do sujeito da pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rúbrica do pesquisador \_\_\_\_\_