

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Flávio José Pereira de Almeida Ferreira

Análise histomorfométrica do osso trabecular de indivíduos com AIDS autopsiados

Uberaba

2021

Flávio José Pereira de Almeida Ferreira

Análise histomorfométrica do osso trabecular de indivíduos com AIDS autopsiados

Dissertação apresentada ao curso de pós graduação em ciências da saúde, área de concentração “Patologia investigativa”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito para defesa de mestrado.

Orientadora: Prof^a. Dra. Ana Paula Espindula
Coorientador: Prof. Dr. Fabrizio Antonio Gomide Cardoso

Uberaba

2021

Catálogo na fonte:

Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

F441a	Ferreira, Flávio José Pereira de Almeida Análise histomorfométrica do osso trabecular de indivíduos com AIDS autopsiados / Flávio José Pereira de Almeida Ferreira. – 2021. 41 p.: il., graf., tab. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2021 Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Espindula Coorientador: Prof. Dr. Fabrizio Antonio Gomide Cardoso 1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 2. Osso Esponjoso. 3. Colá- geno. 4. Anatomia. I. Espindula, Ana Paula. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título. CDU 616.98:578.828HIV
-------	---

FLÁVIO JOSÉ PEREIRA DE ALMEIDA FERREIRA

Análise histomorfométrica do osso trabecular de indivíduos com AIDS autopsiados

Dissertação apresentada ao curso de pós graduação em ciências da saúde, área de concentração “Patologia investigativa”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito para defesa de mestrado.

Orientadora: Prof^a. Dra. Ana Paula Espindula
Coorientador: Prof. Dr. Fabrizio Antonio Gomide Cardoso

Uberaba 03 de dezembro de 2021

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Ana Paula Espindula
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dr. Daniel Ventura Dias
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Profa. Dra. Simone Ramos Deconte
Universidade Federal de Uberlândia

Dedico a Natália Azevedo Viano pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, à Isis Viano Ferreira fonte de incentivo e a meus pais por me ensinar a importância da persistência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter dado sua benção, proteção, força e sabedoria para continuar na carreira acadêmica

Aos meus pais e meu irmão pelos conselhos e apoio incondicional

À minha orientadora Prof^a. Dra. Ana Paula Espindula pela orientação, ensinamentos e atenção durante toda trajetória e por me conduzir durante toda a pesquisa

À Universidade Federal do Triângulo Mineiro e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da saúde PPGCS-UFTM por ter me acolhido como aluno no curso de mestrado

Aos amigos, em especial Janaine Brandão Laje, Vandair Gonçalves Pereira e Valéria Monteiro por ceder seus ouvidos e pelo apoio que me dedicaram. Aos amigos que adquiri durante o mestrado que levo para a vida

Aos funcionários do laboratório de patologia e anatomia humana da UFTM pelo apoio e disponibilidade para me ajudar sempre que preciso fosse e aos professores e secretários do programa de pós graduação pelos ensinamentos e esclarecimentos de dúvidas.

“Não podemos permitir que os ganhos conquistados na resposta ao HIV sejam perdidos. Principalmente porque ainda falta muito para terminar o trabalho”.

Winnie Byanyima

RESUMO

Introdução: Os indivíduos com AIDS podem apresentar doenças relacionadas ou não à idade mais precocemente que pessoas não infectadas, incluindo doenças ósseas. **Objetivo:** Analisar a matriz do osso trabecular e a densidade de colágeno total de fragmentos de autópsias de indivíduos com e sem AIDS do Hospital de clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **Metodologia:** Estudo observacional, retrospectivo de abordagem quantitativa com seres humanos autopsiados, realizado a partir de 60 fragmentos da medula óssea de indivíduos autopsiados, com idade entre 26 e 71 anos, divididos em quatro grupos, adultos e idosos com ou sem AIDS. Para as análises histomorfométricas foram utilizadas as técnicas de histomorfometria com microscopia de luz comum para análise quantitativa da espessura e técnica de microscopia com luz polarizada para avaliação do colágeno total nas trabéculas ósseas. **Resultados:** os grupos de adultos e de idosos com AIDS apresentaram diminuição significativa na espessura das trabéculas ósseas em comparação aos grupos de adultos e de idosos sem AIDS ($p < 0,001$). Na avaliação do colágeno os grupos de adultos e de idosos com AIDS apresentaram aumento significativo do colágeno total ($p < 0,001$) em comparação aos grupos sem AIDS. Na comparação entre os indivíduos adultos e idosos com AIDS houve aumento significativo do colágeno total no grupo de adultos ($p = 0,041$). O índice de massa corporal entre os grupos com a AIDS apresentou diminuição significativa no grupo de idosos ($p = 0,040$) em comparação ao grupo de adultos. A relação da cor e sexo biológico com o colágeno, IMC e espessura das trabéculas ósseas, não demonstrou diferença significativa. **Conclusão:** o fator AIDS influencia a diminuição da espessura das trabéculas ósseas e favorece o aumento do colágeno total em adultos e idosos sendo fator importante na avaliação da massa óssea, principalmente em indivíduos com mais de 50 anos que apresentam maior perda da matriz orgânica.

Palavras-chave: Anatomia; Colágeno; Osso esponjoso; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

ABSTRACT

Introduction: people with AIDS can present with age-related and non-age-related illnesses earlier than uninfected persons, including bone diseases. **Objective:** To analyze the trabecular bone matrix and total collagen density of autopsy from fragments from people with and without aids at the Hospital de Clínicas of the Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **Methodology:** Observational, retrospective study with a quantitative approach with autopsied human beings, performed from 60 bone marrow fragments from autopsied individuals, aged between 26 and 71 years, divided into four groups, adults and elderly with or without AIDS. For histomorphometric analysis, histomorphometric techniques with common light microscopy were used for quantitative analysis of the thickness and microscopy technique with polarized light for evaluation of total collagen in bone trabeculae. **Results:** The adult and elderly groups with dissipation AIDS decreased in the thickness of the bone trabeculae compared to the groups of adults and elderly without AIDS ($p < 0.001$). In the assessment of collagen in groups of adults and elderly people with AIDS, there was a significant increase in total collagen ($p < 0.001$) compared to groups without AIDS. When comparing adults and elderly people with AIDS, there was a significant increase in total collagen in the adult group ($p = 0.041$). The body mass index between groups with a decreased presentation of AIDS in the elderly group ($p = 0.040$) compared to the adult group. The relationship of color and biological sex with collagen, BMI and thickness of bone trabeculae, not clear clear difference. **Conclusion:** the AIDS factor influences the decrease in the thickness of the bone trabeculae and favors the increase in total collagen in adults and the elderly, being an important factor in the assessment of bone mass, especially in those aged over 50 years who present greater loss of organic matrix.

Keywords: Anatomy; Collagen; Cancellous Bone; Acquired Immunodeficiency Syndrome.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACA: Adultos com AIDS

AIDS: sigla em inglês para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Acquired Immunodeficiency Syndrome)

ASA: Adultos sem AIDS

DXA: absorciometria de raio-X de dupla energia

HE: Coloração com hematoxilina eosina

HIV: sigla em inglês do vírus da imunodeficiência humana

ICA: Idosos com AIDS

IMC: índice de massa corporal

ISA: Idosos sem AIDS

MSC: células-tronco mesenquimais

PS: coloração com Picrosírius

TARV: terapia Antirretroviral

TNF- α : Fator de necrose tumoral-alfa

TGF- β : Fator de crescimento transformador beta

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
1.1.	PRIMEIROS CASOS DE AIDS NO MUNDO	12
1.2.	AIDS NO BRASIL.....	13
1.3.	AIDS E DOENÇAS ÓSSEAS	13
1.4.	TECIDO ÓSSEO.....	13
1.5.	JUSTIFICATIVA.....	14
1.6.	HIPÓTESE	15
2.	OBJETIVOS	15
2.1.	OBJETIVO GERAL	15
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3.	METODOLOGIA.....	16
3.1.	CRITÉRIO DE INCLUSÃO.....	16
3.2.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	16
3.3.	NÚMERO DE PARTICIPANTES DO ESTUDO	16
3.4.	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	17
3.5.	PROCESSAMENTO DA AMOSTRA	17
3.6.	MORFOMETRIA DAS TRABÉCULAS ÓSSEAS	18
3.7.	MORFOMETRIA DO COLÁGENO	19
3.8.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
4.	RESULTADOS	21
4.1.	RESULTADOS TRABÉCULAS ÓSSEAS.....	21
4.2.	RESULTADOS DA PORCENTAGEM DO COLÁGENO TOTAL	23
4.3.	RESULTADOS DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL	25
4.4.	RESULTADOS DA RELAÇÃO DA COR COM OS PARÂMETROS ESTUDADOS.....	25
4.5.	RESULTADOS DA RELAÇÃO DO SEXO COM OS PARÂMETROS ESTUDADOS.....	26
5.	DISCUSSÃO	27
5.1.	DISCUSSÃO TRABÉCULAS ÓSSEAS.....	27
5.2.	DISCUSSÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL	28
5.3.	DISCUSSÃO COLÁGENO.....	29
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
7.	CONCLUSÕES	32
	REFERÊNCIAS	33
8.	ANEXO I: APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA	39
9.	ANEXO II: ARTIGO PUBLICADO.....	42

1. INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida em inglês Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) representa a forma mais grave da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), essa infecção leva a um estado inflamatório associado à ativação da desregulação imune e suas manifestações clínicas clássicas incluem pneumonia, disfagia, odinofagia, diarreia, sintomas neurológicos, febre, anemia, perda visual e tumores (LLOYD, 1996).

1.1. PRIMEIROS CASOS DE AIDS NO MUNDO

O primeiro relato conhecido sobre a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida foi descrito em 04 de junho de 1981 em uma publicação do Morbidity and Mortality Weekly Report dos centros de controle e prevenção de doenças dos Estados Unidos da América, no período de 1980 a 1981 cinco homens jovens todos homossexuais ativos, foram tratados para pneumonia por *pneumocystis carinii* confirmada por biópsia em Los Angeles, Califórnia (GOTTLIEB *et al.*, 2006).

Em 1984, o estudo multicêntrico AIDS cohort foi definido para investigar a epidemiologia do que logo depois ficou conhecido como infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o estudo foi desenhado para explicar a história e identificar os fatores de risco da manifestação clínica da AIDS em especial, para o grupo de maior risco na época (KASLOW *et al.*, 1987), em 1994 foi desenvolvido o estudo de coorte prospectivo entre mulheres, o Women's Interagency HIV que identificou novos fatores de riscos de exposição, como uso de drogas injetáveis, contato heterossexual e o risco de transfusão sanguínea (BACON *et al.*, 2005).

Muitas vidas foram perdidas no mundo devido a epidemia do HIV, tendo sua pior fase entre os anos de 1986 e 1997. Com o advento da Terapia Antirretroviral (TARV) em 1987, a agência de administração de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de Azidotimidina (AZT). Em 1993 no Brasil a AZT passou a ser fornecida em combinação com a didanosina inaugurando o coquetel de combate a AIDS que a indústria farmacêutica segue aprimorando (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Os benefícios da distribuição e acesso da população à TARV reportam a queda nas taxas de infecções do HIV no mundo e pessoas vivendo com a infecção por mais tempo.

Mundialmente o HIV/AIDS continua representando um dos maiores desafios da saúde em decorrência da sua gravidade, disseminação e desigualdade ao acesso a TARV. As estatísticas globais do relatório do ano de 2020 demonstraram que 1,7 milhões de pessoas adquiriram o

HIV em todo o mundo, a maioria 62% dos casos em adultos (UNAIDS, 2020). As populações chave que incluem profissionais do sexo, pessoas que injetam drogas, prisioneiros, pessoas transexuais, e homossexuais, constituem pequenas proporções da população em geral, mas correm um risco elevado de adquirir a infecção pelo HIV, em parte à discriminação e exclusão social desses grupos (UNAIDS, 2020).

1.2. AIDS NO BRASIL

No Brasil a infecção pelo HIV e a AIDS fazem parte da lista nacional de notificação compulsória de doenças, em 2019, foram diagnosticados 41.909 novos casos de HIV e 37.308 casos de AIDS notificados, com uma taxa de detecção de 17,8/100 mil habitantes, totalizando no período de 1980 a junho de 2020, 1.011.617 casos de AIDS detectados no país. Desde o início da epidemia de AIDS em 1980 até 31 de dezembro de 2019, foram notificados no Brasil 349.784 óbitos tendo o HIV/AIDS como doença de base, sendo a maior proporção desses óbitos na região Sudeste (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2020).

1.3. AIDS E DOENÇAS ÓSSEAS

Os indivíduos com HIV podem ter outras doenças relacionadas (ODDEN et al., 2007) ou não à idade (TRIAINT et al., 2007) mais precocemente que pessoas não infectadas, incluindo doenças ósseas (COTTER; MALLON, 2014). Os efeitos prejudiciais no osso podem estar relacionados as proteínas do vírus que são liberadas para o meio extracelular, essas podem induzir o aumento e a diferenciação dos osteoclastos e consequentemente aumentar a reabsorção óssea, nos osteoblastos podem induzir sua capacidade de desenvolvimento promovendo uma redução na osteogênese, um exemplo In vitro é a proteína gp120 do vírus que pode desencadear a apoptose de osteoblastos mediada pela regulação do TNF- α (GIBELLINI et al., 2008; STARUP et al., 2020). Indivíduos infectados pelo HIV em uso da terapia antiretroviral podem apresentar redução da massa óssea, apesar do não consenso na literatura e mecanismos não esclarecidos as evidências apontam redução da massa óssea de até 6% no início do uso da TARV (GRANT et al., 2013).

1.4. TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é um tipo de tecido conjuntivo especializado formado por células e material extracelular calcificado, a matriz óssea. Os três principais componentes celulares são, os osteoblastos formadores de osso, alguns dos quais ficam presos na matriz óssea mineralizante que eles depositam para se tornarem osteócitos e os osteoclastos responsáveis pela reabsorção óssea (WEATHERHOLT; FUCHS; WARDEN, 2012). A matriz inorgânica do osso é formada

principalmente por fosfato e cálcio, que formam cristais que possuem a estrutura da hidroxiapatita. A matriz orgânica é composta de matriz extracelular que contém proteínas que podem ser, proteínas estruturais como colágeno e uma pequena porcentagem de proteínas não colágenas, incluindo osteocalcina, osteonectina, osteopontina e proteoglicanos, estas envolvidas em muitos processos dentro do osso, incluindo a regulação do tamanho das fibras de colágeno, organização do processo de mineralização, regulação dos osteoclastos e osteoblastos e outras funções que não são totalmente esclarecidas (BOSKEY, 2013)

O colágeno do tipo 1, proteínas não colágenas e a água fornecem elasticidade e resistência à tensão, juntamente com a hidroxiapatita mineralizada que torna o osso forte e resistente à compressão (MAGRINI et al., 2021). O colágeno tipo I existe na maioria dos tecidos conjuntivos do corpo, o que torna o osso único entre todos esses tecidos é que o colágeno está intimamente associado ao mineral, os cristais de hidroxiapatita são encontrados dentro e entre as fibras de colágeno (ZAIDI, 2020). A formação ou a quantidade inadequada de qualquer um dos componentes ou precursores da matriz orgânica ou inorgânica pode ocasionar em doenças ósseas.

Análises do osso trabecular em indivíduos autopsiados com AIDS, envolvendo o colágeno por meio de métodos histoquímicos são escassos na literatura, Dias e seus colaboradores relatam redução da espessura e aumento da deposição de colágeno na medula óssea de indivíduos com AIDS (DIAS et al., 2015). Grande parte dos estudos publicados utiliza a absorciometria de raio-X de dupla energia (DXA) para medir a DMO em indivíduos com HIV (CIULLINI et al., 2018; MCGINTY et al., 2019; MACDONALD et al., 2020).

1.5. JUSTIFICATIVA

Deste modo esse estudo justifica-se para avaliar se a AIDS foi capaz de promover modificações na estrutura do osso trabecular e na matriz extracelular de fragmentos de autópsias, sendo os resultados de grande importância para a investigação de alterações ósseas e melhora do desenvolvimento e evolução do conhecimento científico sobre o tema. Desta forma, possibilitar aos profissionais de saúde, aos indivíduos e sociedade geral, melhor compreensão da evolução do quadro clínico de indivíduos com AIDS quanto as modificações observadas nas estruturas ósseas, as quais serão relevantes para nortear futuras intervenções e por conseguinte diminuição na taxa de morbimortalidade nessa população.

1.6. HIPÓTESE

Nesse contexto surge a hipótese desse estudo, a AIDS é um fator capaz de interferir na estrutura do osso trabecular e promover aumento ou diminuição na espessura ou na deposição de colágeno das trabéculas ósseas em indivíduos adultos e idosos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar a matriz do osso trabecular de indivíduos com ou sem AIDS do Hospital de clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar a espessura das trabéculas ósseas dos indivíduos adultos e idosos, com ou sem AIDS;

Analisar a porcentagem de colágeno total das trabéculas ósseas dos indivíduos adultos e idosos, com ou sem AIDS;

Analisar se o fator AIDS influenciou o índice de massa corporal (IMC) de adultos e idosos e avaliar a distribuição da cor e do sexo com os parâmetros colágeno, IMC e espessura das trabéculas ósseas.

3. METODOLOGIA

Estudo observacional, retrospectivo de abordagem quantitativa com seres humanos autopsiados, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa- CEP/UFTM sob protocolo de nº1.692.900 (Anexo 1). No estudo foram selecionados fragmentos da medula óssea do osso esterno coletados por patologistas e armazenadas na disciplina de Patologia Geral da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em Uberaba-MG no período de 1990 a 2018.

3.1. CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Como critério de inclusão foram selecionados dos laudos de autópsia aqueles que tinham diagnóstico confirmado de AIDS ou um dos seguintes critérios: contagem de linfócitos TCD4 abaixo de 200 células/mm³ ou a evidência de pelo menos uma das doenças definidoras no momento da autópsia, tais como, candidíase de esôfago, carcinoma invasivo de colo uterino, citomegalovirose, criptococose extrapulmonar, criptosporidiose intestinal, sarcoma de Kaposi, histoplasmose disseminada, isosporidiose intestinal, leucoencefalopatia multifocal e ou linfoma não Hodgkin, tuberculose pulmonar disseminada e toxoplasmose de órgãos internos (SILVA, 2019; YARCHOAN; ULDRICK, 2018). Informações como, idade, cor, sexo e índice de massa corporal (IMC) também foram coletados dos prontuários.

3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo condições identificadas nos prontuários que pudesse alterar o IMC ou a medula óssea como, anasarca, nefropatias, doenças hepáticas, síndrome mielodisplásica, doenças mieloproliferativas, indivíduos com anomalias congênitas ou cromossômicas e fragmentos em mau estado de fixação e preservação.

3.3. NÚMERO DE PARTICIPANTES DO ESTUDO

Com base nos critérios adotados, o número de fragmentos do osso trabecular coletados e avaliados foi de 60, divididos em quatro grupos sendo, descritos da seguinte forma 21 Adultos Com AIDS (ACA) e 17 Adultos Sem AIDS (ASA), 11 Idosos Com AIDS (ICA) e 11 Idosos Sem a AIDS (ISA). O grupo sem Aids foi formado por indivíduos não infectados pelo HIV, independente da causa da morte desde que não apresentassem nenhum dos critérios de exclusão ou doenças acima citadas.

3.4. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Na literatura indivíduos com AIDS são considerados idosos quando apresentam idade igual ou superior a 50 anos (UNAIDS, 2013; MCCOMSEY et al., 2010). A caracterização dos grupos quanto à faixa etária, demonstra que para os grupos que envolviam adultos a idade definida foi inferior a 50 anos, enquanto para os grupos de idosos foi igual ou superior a 50 anos, conforme tabela. Nesse estudo também comparamos os grupos para avaliar se o fator AIDS leva a alterações predominantes em determinado grupo, assim a comparação foi feita de acordo com a faixa etária de idade de adultos e idosos e de acordo com o quadro clínico com ou sem AIDS.

Tabela-1. Caracterização das idades dos grupos

Grupo	Idade (anos) min-máx.	Média da idade
ACA	26 - 48	43
ASA	26 - 49	41
ICA	51 - 68	57
ISA	60 - 71	65

Idades mínimas e máximas (min/máx.), adultos com a AIDS (ACA), adultos sem a AIDS (ASA), idosos com a AIDS (ICA), idosos sem a AIDS (ISA). Fonte: arquivo próprio.

3.5. PROCESSAMENTO DA AMOSTRA

Após os critérios de seleção iniciou-se a coleta do material, os fragmentos já estavam emblocados em parafina e armazenados em local designado, alguns necessitaram ser reemblocados. Na sequência foi realizado os cortes histológicos com quatro micrômetros (μm) de espessura por meio do micrótomo da marca Microm modelo OUT 400 e posteriormente na capela da marca SP Labor a realização das colorações com Hematoxilina eosina (HE) e Picrosírius (PS) no Laboratório de histotécnicas da disciplina de Patologia Geral da UFTM (Figura 1).



Figura-1. Laboratório de histotécnicas da disciplina de Patologia Geral da UFTM utilizado para confecção das lâminas. A) micrótomo da marca Microm modelo OUT400 utilizado para os cortes histológicos, B) Capela da marca SP Labor utilizada para realização das colorações com Hematoxilina eosina (HE) e Picrosírius (PS). Fonte: arquivo próprio.

3.6. MORFOMETRIA DAS TRABÉCULAS ÓSSEAS

As lâminas coradas pela HE foram utilizadas para a análise da espessura das trabéculas ósseas. Para obtenção das medidas o fragmento em cada lâmina foi dividido em quatro campos, e em cada campo foi selecionado de forma aleatória cinco trabéculas ósseas, para cada trabécula foram realizadas cinco medidas expressas em micrômetros (μm), que estendiam do menor para o maior eixo totalizando assim 100 medidas por lâmina 1 (Figura 2). Para obtenção das imagens foi utilizado o microscópio de luz modelo Axion com câmera de vídeo acoplada modelo ICc 5 da marca ZEISS, com aumento final de 400x, (Figura 3), para realizar a captura das imagens das trabéculas foi utilizado o software Axio vision versão 4.9.1 e para realizar as cinco medidas individuais em cada trabécula o software de processamento de imagens Image J, (Figura 2)

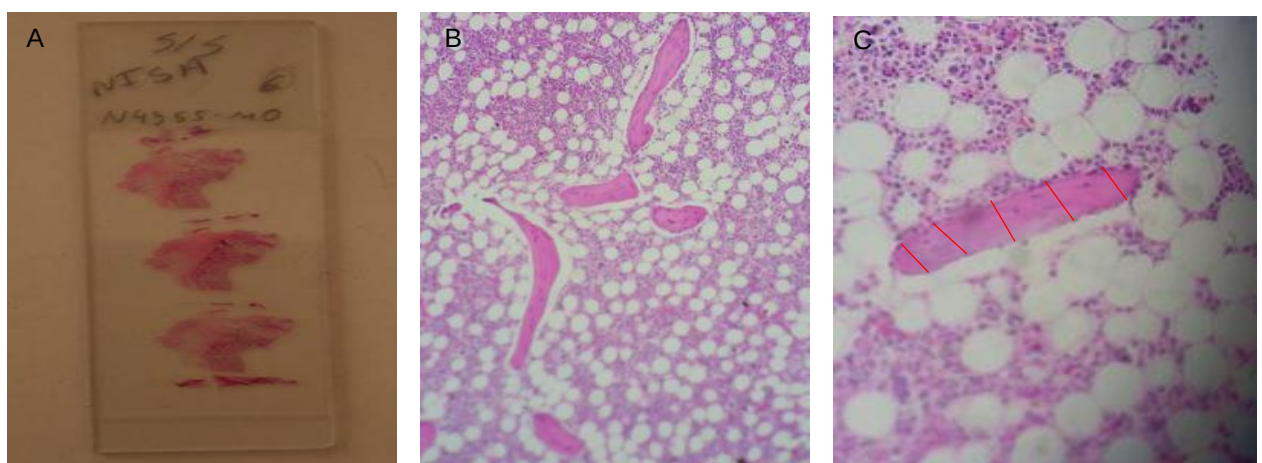


Figura-2. A) esquema de divisão da lâmina em quatro quadrantes. B) Análise de um campo da lâmina. C) Avaliação unitária da trabécula óssea. Fonte: arquivo próprio.



Figura-3. Microscópio zeiss Axion com câmera acoplada ICc 5, utilizado para realização das análises das espessuras das trabéculas ósseas e do colágeno. Fonte: arquivo próprio.

3.7. MORFOMETRIA DO COLÁGENO

A porcentagem do colágeno total das trabéculas ósseas foi quantificada por meio de lâminas coradas com a técnica de Picrosírius sob luz polarizada, para tal foi realizada uma análise em toda a lâmina utilizando o microscópio de luz modelo Axion com câmera de vídeo acoplada modelo ICc 5 da marca ZEISS, com aumento final de 400x, com polarizador acoplado. Para realizar a captura e o processamento das imagens do colágeno total das trabéculas foi utilizado o software Axio vision versão 4.9.1. Para a morfometria um único avaliador no início de cada lâmina definiu a cor vermelha e acompanhou a análise que ocorreu de maneira automática, esse avaliador de forma não cega selecionou somente as trabéculas que apresentaram birrefringência com a cor avermelhada, essas foram identificadas e marcadas pelo software. Na sequência após a avaliação de todas as trabéculas e a soma dos valores apresentados pelo software o valor da porcentagem do colágeno total das trabéculas da lâmina foi obtido (Figura-4).

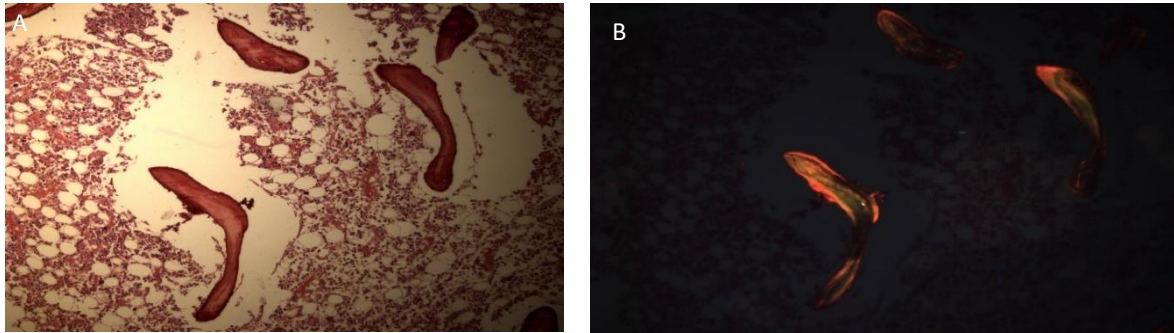


Figura-4. Morfometria das porcentagens do colágeno total e trabéculas ósseas. A) Trabéculas com luz não polarizada. B) Marcação do colágeno nas trabéculas ósseas com luz polarizada. Coloração com: PS, 400X. Fonte: arquivo próprio.

3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados numéricos foram submetidos aos testes de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade e de Levene para análise da homogeneidade das variâncias. Os parâmetros que apresentaram distribuição normal e variâncias homogêneas foram comparados por meio do teste t-Student, enquanto aqueles que apresentaram distribuição não-normal e/ou variâncias heterogêneas foram analisados por meio do teste de Mann-Whitney. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software Statistica 10.0 (Statsoft, Tulsa, OK, 2011) e foram considerados significativos os resultados que apresentaram nível de significância (p) menor que 0,05. Para efeito de comparação dos grupos o valor-p1 (faixa etária) se refere ao nível de significância obtido por meio do teste t-Student ou Mann-Whitney na comparação entre os indivíduos adultos e idosos para cada quadro clínico. O valor-p2 (quadro clínico) se refere ao nível de significância obtido por meio do teste t-Student ou Mann-Whitney na comparação entre os indivíduos com e sem AIDS para cada faixa etária.

4. RESULTADOS

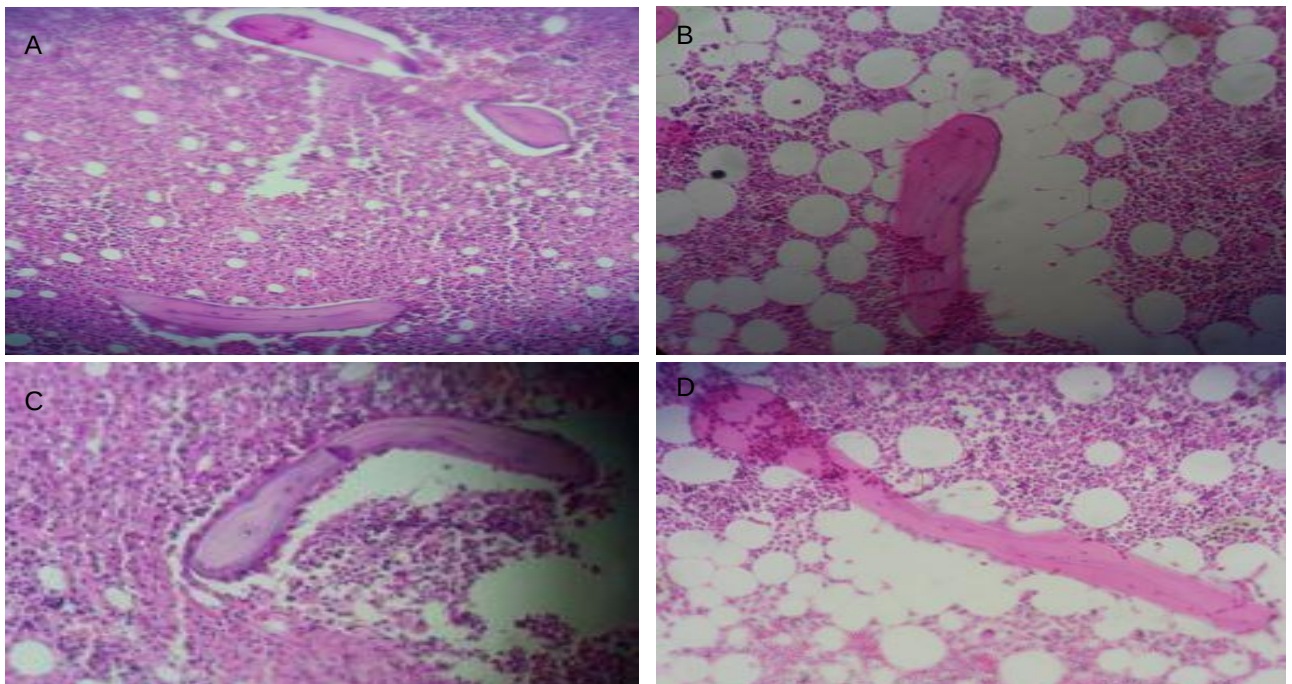
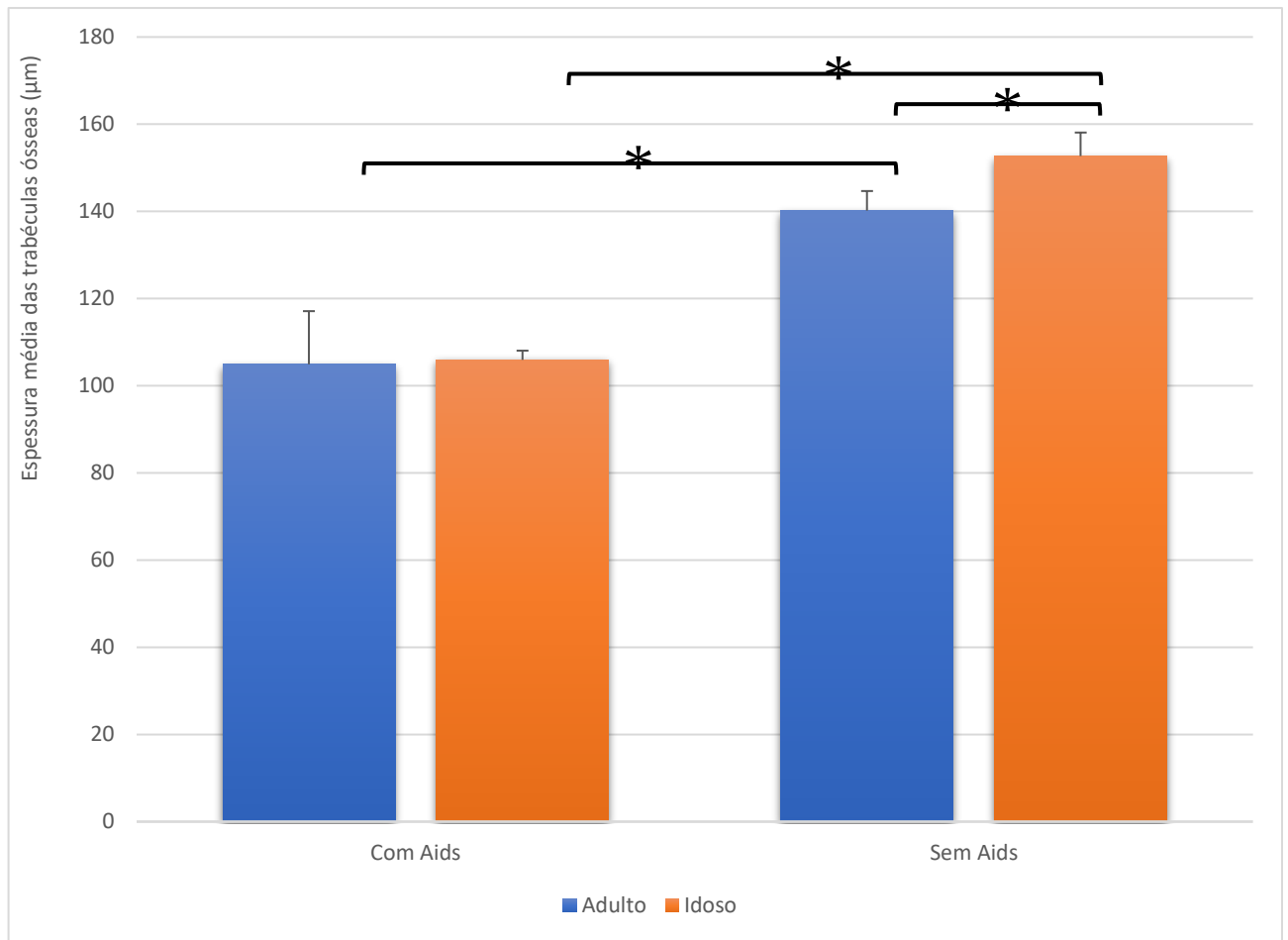
4.1. RESULTADOS TRABÉCULAS ÓSSEAS

Na comparação das trabéculas ósseas entre os indivíduos com e sem AIDS de acordo com cada faixa etária, observou-se que o grupo ACA apresentou diminuição significativa na espessura das trabéculas ósseas em comparação com os ASA, ($p < 0,001$) (Tabela 2, Figura 5) assim como ocorreu no grupo de ICA que apresentou diminuição significativa na espessura das trabéculas ósseas em comparação aos ISA, ($p < 0,001$) (Tabela 2, Figura 5). Na comparação entre os indivíduos adultos e idosos segundo a presença ou não da AIDS, identificamos um aumento significativo na espessura das trabéculas ósseas no grupo de ISA em comparação com os ASA, ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela-2. Espessura média das trabéculas ósseas.

Espessura média das trabéculas	Adulto	Idoso	Valor -p¹
Com AIDS	104,91 ± 12,21(μm)	105,94 ± 2,11(μm)	0,074
Sem AIDS	140,17 ± 4,50(μm)	152,69 ± 5,40(μm)	< 0,001
Valor -p ²	< 0,001	< 0,001	

Tabela -2. Resultados das medidas das espessuras das trabéculas ósseas dos grupos. Significativo para o valor de ($p < 0,05$).

Gráfico 1: Espessura média das trabéculas ósseas**Figura-5.** Trabéculas ósseas. A) adultos com AIDS, B) adulto sem aids, C) idosos com aids, D) idosos sem aids

4.2. RESULTADOS DA PORCENTAGEM DO COLÁGENO TOTAL

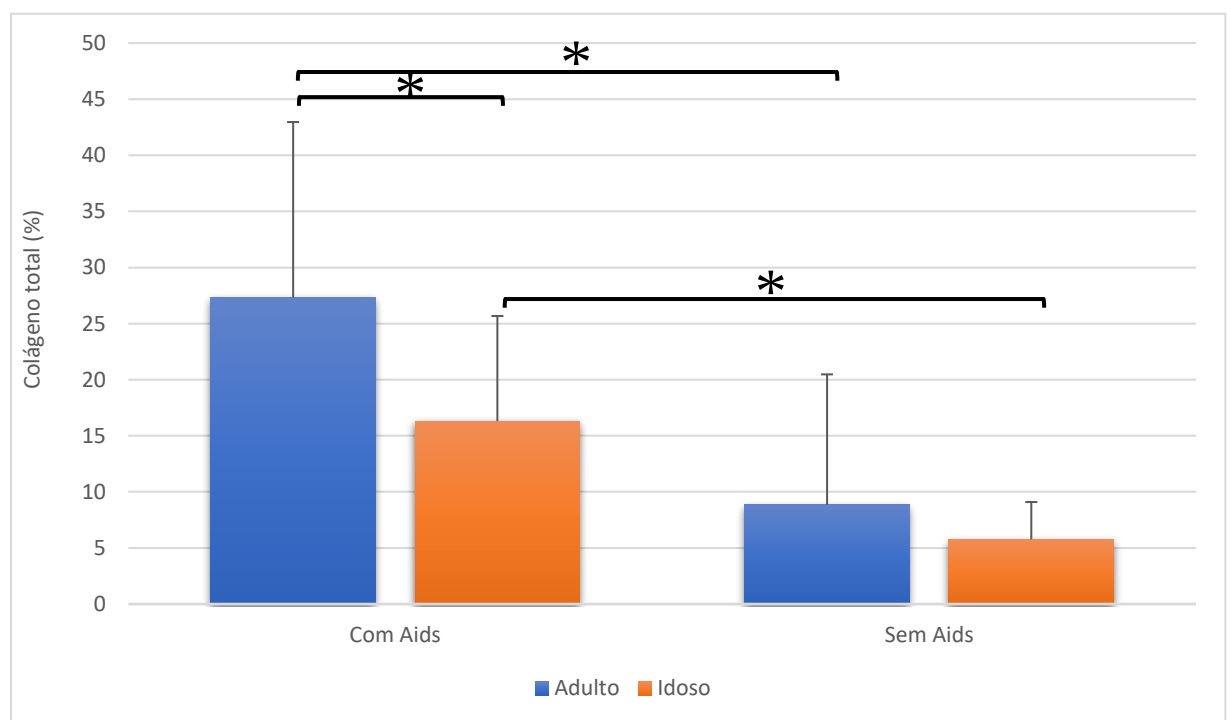
Na análise do colágeno total entre os indivíduos com e sem AIDS para cada faixa etária, verificou-se que o grupo de ACA apresentou aumento significativo do colágeno total em comparação aos ASA ($p < 0,001$) (Tabela 3, Figura 6). Da mesma forma, foi observado que o grupo de ICA apresentou aumento significativo do colágeno total em comparação aos ISA, ($p < 0,002$) (Tabela 3, Figura 6). Na comparação entre os indivíduos adultos e idosos, de acordo com a presença ou não da AIDS, foi identificado aumento significativo do colágeno total nos ACA em comparação aos ICA ($p = 0,041$) (Tabela 3, Figura 6).

Tabela-3. Porcentagem do colágeno total das trabéculas ósseas.

Colágeno total (%)	Adulto	Idoso	Valor -p ¹
Com AIDS	27,32 ± 15,65	16,31 ± 9,36	0,041
Sem AIDS	8,86 ± 11,62	5,76 ± 3,33	0,814
Valor -p ²	< 0,001	0,002	

Resultados da porcentagem de colágeno total dos grupos. Significativo para o valor de ($p < 0,05$). Fonte Arquivo próprio.

Gráfico 2: Porcentagem do colágeno total das trabéculas ósseas



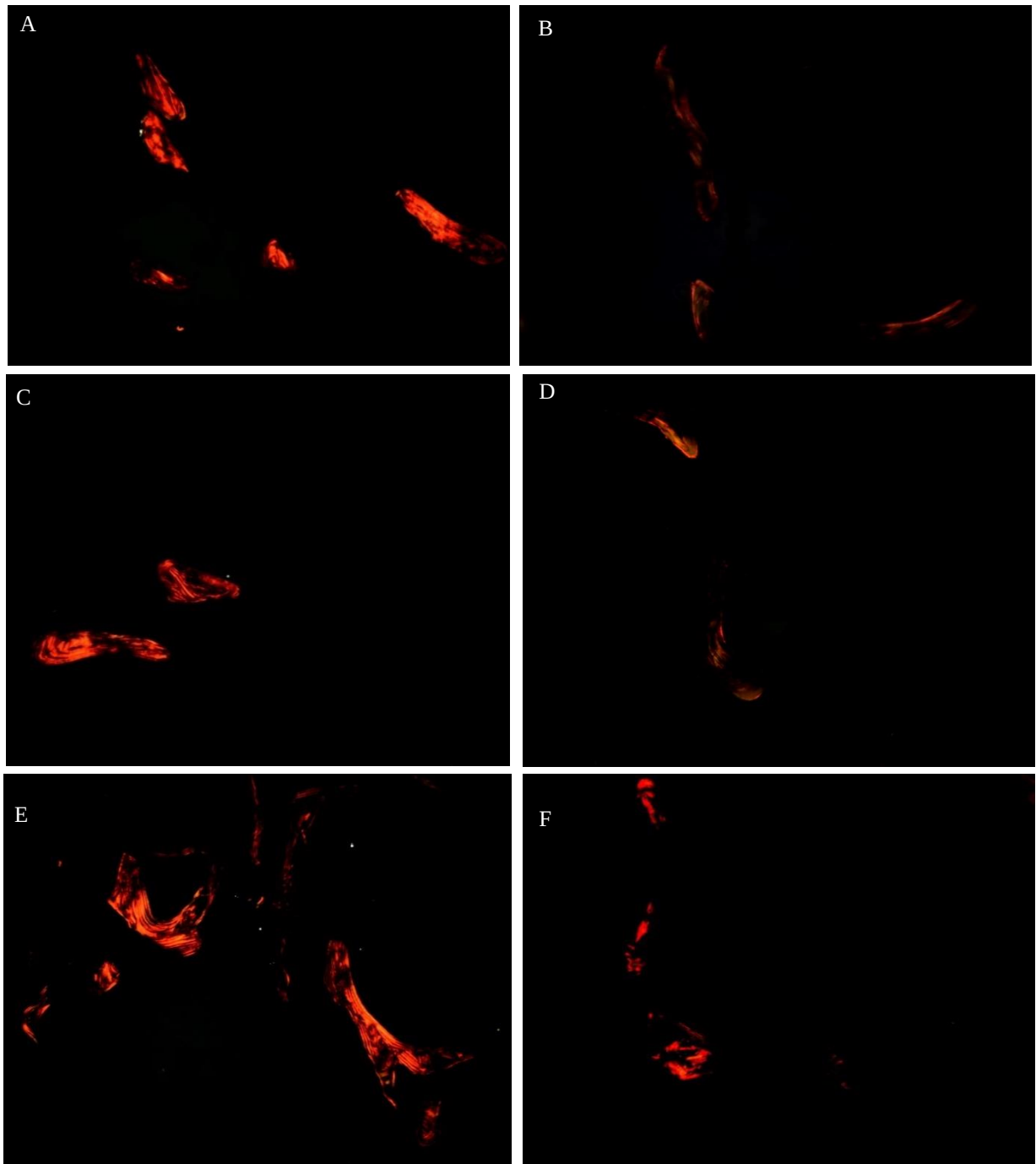


Figura-6. Comparação do colágeno total dos grupos. A) adultos com AIDS, B) adulto sem AIDS, C) idosos com AIDS, D) idosos sem AIDS, E) adultos com AIDS e F) idosos com AIDS. Fonte Arquivo próprio.

4.3. RESULTADOS DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

Verificou-se que o IMC entre os grupos de acordo com a faixa etária apresentou diferença, porém, com diminuição significativa entre o grupo ICA em comparação com o ACA ($p=0,040$). Nas demais comparações não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Tabela 4).

Tabela-4. Índice de massa corporal dos quatro grupos

IMC (Kg/m ²)	Adulto	Idoso	Valor -p ¹
Com AIDS	22,71 ± 5,35	18,85 ± 3,52	0,040
Sem AIDS	24,75 ± 7,35	21,77 ± 3,60	0,224
Valor -p ²	0,329	0,069	

Resultados do índice de massa corporal dos grupos, significativo para o valor de ($p<0,05$).

A relação da cor (tabela 5) e sexo biológico (tabela 6) com o colágeno, IMC e espessura das trabéculas ósseas, não demonstrou diferença significativa. Entretanto, esses dados fornecem características importantes para entender a distribuição de cada parâmetro estudado e sua relação com a população desse estudo.

4.4. RESULTADOS DA RELAÇÃO DA COR COM OS PARÂMETROS ESTUDADOS

Tabela-5. Relação da cor com os parâmetros colágeno, IMC e espessura das trabéculas ósseas.

Parâmetros	Cor		Valor-p
	Branco	Preto	
Colágeno (%)	15,38 ± 15,34	17,27 ± 12,13	0,684
IMC (Kg/m ²)	22,75 ± 6,20	21,69 ± 3,56	0,561
Espessura (µm)	126,16 ± 22,01	117,10 ± 21,18	0,192

Relação da cor com os parâmetros colágeno, IMC e espessura das trabéculas ósseas dos grupos.

4.5. RESULTADOS DA RELAÇÃO DO SEXO COM OS PARÂMETROS ESTUDADOS

Tabela-6. Relação do sexo com os parâmetros colágeno, IMC e espessura das trabéculas ósseas

Parâmetros	Sexo		Valor-p
	Masculino	Feminino	
Colágeno (%)	15,06 ± 15,05	17,82 ± 14,30	0,485
IMC (Kg/m ²)	21,46 ± 5,29	23,93 ± 6,16	0,105
Espessura (µm)	124,94 ± 22,00	122,10 ± 22,20	0,629

Relação do sexo com os parâmetros colágeno, IMC e espessura das trabéculas ósseas dos grupos.

5. DISCUSSÃO

Fragmentos de autópsias de adultos e idosos com ou sem AIDS foram avaliados observando a espessura das trabéculas ósseas, quantidade de colágeno total e o IMC. Com relação a espessura das trabéculas ósseas, confirmamos nossa hipótese demonstrando que ter AIDS é um fator que interfere na estrutura do osso trabecular, capaz de diminuir sua espessura. Com relação ao colágeno demonstramos que ter AIDS é um fator que interfere em sua deposição promovendo o aumento do colágeno total. Com relação ao IMC confirmamos nossa hipótese demonstrando que ter AIDS é um fator que interfere na redução do IMC em idosos.

Nos dias de hoje, a avaliação do osso trabecular por DXA é considerada a técnica mais utilizada, por apresentar características não invasivas e baixa exposição do paciente à radiação. Entretanto, trata-se de uma técnica com limitações já que demonstra resultados abaixo do valor real em indivíduos com ossos pequenos e acima do valor real em indivíduos com ossos maiores (ALVARENGA et al., 2019).

5.1. DISCUSSÃO TRABÉCULAS ÓSSEAS

A perda da DMO é frequente em indivíduos com infecção pelo HIV tratados ou não com a TARV (PAN et al., 2004; CARR et al., 2015), porém os fatores que contribuem para que isso ocorra não estão claros. Na literatura há relatos que o início da TARV resulta em uma redução de 2-6% na DMO durante as primeiras 96 semanas (BROWN et al., 2009). Na literatura há relatos que o uso da zidovudina, inibidor da enzima transcriptase reversa do vírus, é capaz de aumentar a ação dos osteoclastos nos seus estágios iniciais in vitro e promover osteopenia em animais (PAN; KILBY; MCDONALD, 2006). O uso do tenofovir a 30 mg/kg/dia também é capaz de inibir a mineralização do osso neoformado, aumentar a remodelação e influenciar na porosidade do osso em animais (CASTILLO et al., 2002).

Em humanos, estudos sugerem uma prevalência maior de osteopenia e osteoporose em indivíduos infectados pelo HIV recebendo TARV (TEBAS et al., 2007; BROWN et al., 2009). O fármaco Efavirenz que faz parte da terapia de combate a AIDS é capaz de interagir com as vias de produção do hormônio D em humanos induzindo seus precursores como CYP3A4 e CYP24 resultando em níveis reduzidos. Esse hormônio em sua forma ativa controla mais de 200 genes, incluindo genes responsáveis pela regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose, sendo fundamental para a prevenção da perda da massa óssea (HOLICK, 2007; WELZ et al., 2010).

Além do uso da TARV a idade dos indivíduos com AIDS pode estar relacionada com a diminuição da espessura das trabéculas ósseas desse estudo. Pessoas com HIV podem ter doenças não transmissíveis relacionadas à idade mais precocemente que pessoas não infectadas, incluindo doença renal, cardiovasculares e câncer de pulmão não relacionados ao tabagismo (TRIAINT et al., 2007; KIRK et al., 2007; ODDEN et al., 2007). As comorbidades torna o cuidado complicado e a combinação da TARV com outros medicamentos aumenta significativamente a chance de interações medicamentosas potencialmente graves, que podem levar a toxicidade da droga, perda da eficácia do medicamento coadministrado e aumento da carga viral resultando em uma infecção mais agressiva (MARZOLINI et al., 2011). A infecção mais agressiva quando associada aos declínios da idade pode acelerar o processo de perda da massa óssea mesmo controlando fatores de risco, como peso e tabagismo (COTTER et al., 2014; MAZZOTTA et al., 2015).

Estudos que investigam os efeitos da infecção pelo vírus HIV em mulheres apontam para uma precocidade da menopausa em mulheres infectadas (SCHOENBAUM et al., 2005; BOONYANURAK et al., 2012), esses achados sugerem efeitos aditivos da infecção pelo HIV e da menopausa na piora da perda óssea, o aumento nos marcadores inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interleucina-6 (IL6) podem estar relacionados. Deeks e seus colaboradores demonstrou que os níveis de TNF α e IL6 aumentam após a menopausa e infecção por HIV (PFEILSCHIFTER et al., 2002; Deeks, 2011). Níveis mais elevados de TNF α e IL6 estão associados ao aumento da ativação e diferenciação dos osteoclastos, o que leva a uma maior reabsorção óssea (Fouda et al., 2012).

5.2. DISCUSSÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

O baixo peso corporal em indivíduos infectados pelo HIV apresenta várias condições como doenças preexistentes e adquiridas, quadro de virulência, exposição ao tabagismo, alimentação entre outras (MCCOMSEY et al., 2010). Os resultados observados no presente estudo, identificaram menor IMC no grupo de idosos com AIDS em comparação ao grupo de adultos com AIDS. Nesse sentido, nossos achados corroboram com a literatura que evidencia que pessoas com HIV podem apresentar baixo peso.

Outro fator importante no envelhecimento em indivíduos infectados é a capacidade de diferenciação das células-tronco mesenquimais (MSC), essas multipotentes, podem se diferenciar em várias células, como os osteoblastos (Kim *et al.*, 2012) no envelhecimento essas apresentam redução na qualidade da diferenciação osteoblástica (FEHRER; LEPPERDINGER,

2005). O estudo de BEAUPERE et al., 2015 e seus colaboradores evidencia que as proteínas Tat e Nef do HIV podem induzir senescência celular e estresse oxidativo em MSC, levando a uma redução da capacidade de diferenciação para a linhagem osteoblástica. A proteína viral Tat é capaz de induzir a senescência celular via ativação da via NF- κ B, enquanto a senescência induzida por Nef resulta da inibição da autofagia. Tanto Tat quanto Nef, em baixas concentrações, podem alterar os precursores osteoblásticos (BEAUPERE et al., 2015) e assim contribuir para a diminuição da formação óssea.

A diminuição significativa na espessura das trabéculas ósseas encontradas no estudo em questão referente ao grupo ASA em comparação ao grupo ISA não corroboram com a literatura que evidencia a diminuição da massa óssea em idosos (ZELENKA et al., 2018). Tal fato pode ser explicado a partir das características da amostra estudada como por exemplo, indivíduos idosos mais ativos fisicamente e com bons hábitos alimentares.

5.3. DISCUSSÃO COLÁGENO

O osso é um material composto, sofisticado, com relações entre mineral e colágeno que influenciam a resistência óssea, mudanças nas propriedades do colágeno podem alterar a quantidade e disposição do mineral, que por si só afetaria as propriedades mecânicas do osso. Na literatura os mecanismos envolvidos na disfunção do colágeno, no contexto da AIDS envolvendo o tecido ósseo são pouco conhecidos e provavelmente multifatoriais (DIAS et al., 2015). Estudos sugerem que o vírus pode induzir fibrose em humanos e animais por meio da liberação de proteínas como a Tat e Nef e suas interações com as proteínas de colágeno 1- α 2 e colágeno 6- α 1, (GORWOOD et al., 2019). Nas infecções por HIV, a ativação imunológica e a inflamação sistêmica parecem ser o estímulo para a deposição de colágeno, vários modelos animais de fibrose apontam para a indução de TGF β como um importante mediador de fibrose (VERRECCHIA; MAUVIEL, 2007). Em um modelo de infecção de tecidos linfáticos em animais, o TGF β foi associado à deposição de colágeno e diminuição de células T CD4 (ESTES et al., 2007), neste modelo a deposição de fibrose já era detectada por volta de 7 dias após a infecção, com aumento de 8 vezes do colágeno em comparação com ao nível pré-infecção, a deposição de colágeno foi rápida e progressiva, de modo que, 28 dias após a infecção comparável ao início, o aumento médio do nível pré-infecção foi de 20,5 (ESTES et al., 2007). A infecção pelo HIV está associada ao aparecimento de fibrose em biópsias de medula óssea de humanos autopsiados e a inflamação no tecido adiposo (VIDAL et al., 2012), nesse caracterizada pelo recrutamento de células imunes no aparecimento de fibrose (DETTORRE et al., 2011; VILA et al., 2014). Esses dados apoiam os resultados desse estudo de que a infecção

pelo HIV independentemente do uso da TARV pode ser responsável pela alteração do colágeno nas trabéculas ósseas devido as proteínas do próprio vírus, inflamação sistêmica e resposta imunológica.

Knotte e colaboradores (1995) sugeriram que a osteoporose em ossos de animais não é apenas uma simples perda de matriz inorgânica, mas envolve mudanças significativas na bioquímica e consequentemente nas propriedades físicas da fibra de colágeno (KNOTT et al., 1995). Na literatura há relatos de várias anormalidades na medula óssea, entre elas, fibrose e alteração do seu conteúdo total associado à infecção por HIV (KARCHER; FROST, 1991; DIAS et al., 2015). O estudo de Viguet e colaboradores (2010) investigaram a relação do osso trabecular e o colágeno em humanos sem AIDS, demonstrando que modificações nos padrões de ligações cruzadas do colágeno pode influenciar o comportamento mecânico do osso (VIGUET et al., 2010).

A idade mostra ser um fator importante na avaliação das fibras de colágeno, conforme evidências observadas pelos pesquisadores em estudo com animais e seres humanos. De acordo com os autores, o enrijecimento da rede de colágeno está associado a produtos finais da glicação (VASHISHTH et al., 2001) e posteriormente, verificaram uma associação dos seus achados com a idade e com a perda da resistência óssea em seres humanos (VASHISHTH et al., 2003). Wang e colaboradores (2002) demonstram em seu estudo que ossos humanos são mais propensos a fragilidade e fraturas devido a diminuição da integridade das fibras colágenas e que essas deterioram-se com o aumento da idade (WANG et al., 2002). A associação da diminuição da espessura das trabéculas com a alteração da porcentagem do colágeno identificados nesse estudo pode influenciar a rigidez e a elasticidade do osso trabecular e assim estar associado a fragilidade óssea em indivíduos com AIDS.

Evidenciamos em nosso estudo que a AIDS é um fator para alterações histomorfométricas, promovendo alteração da quantidade de colágeno total e diminuição da espessura das trabéculas ósseas. Os mecanismos para elucidar os fatores relacionados são temas para estudos posteriores, como por exemplo a identificação do número total de trabéculas ósseas, associada a quantificação de sua espessura e o tipo de colágeno com técnica de imunohistoquímica. Nesse contexto, nossos achados juntamente com pesquisas futuras tornam-se mais profundas e complexas a fim de fortalecer e disseminar o conhecimento acerca das alterações desencadeadas pela AIDS e contribuir para qualidade de vida desses indivíduos quanto aos aspectos ósseos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, as técnicas histomorfométricas mostrou-se um método complementar de análise dos indivíduos com AIDS sendo capaz de identificar alterações em componentes fundamentais para homeostase óssea.

A DMO é certamente um parâmetro importante que influencia a resistência óssea, mas a organização das trabéculas e propriedades intrínsecas da matriz mineral em associação com o colágeno também contribuem para a resistência, assim a DMO não deve ser o único fator determinante para prever alterações na massa óssea. Evidências indicam que alterações do colágeno pode influenciar a fratura óssea independentemente da massa óssea, portanto as alterações da matriz orgânica como as identificadas nesse estudo pode servir como um preditor potencialmente útil de fragilidade óssea.

Esse estudo demonstrou que a idade dos indivíduos com AIDS é um fator a se levar em consideração na avaliação da massa óssea. Na pesquisa foi possível identificar alterações na matriz inorgânica e orgânica em indivíduos com mais de 50 anos, sendo a alteração na matriz orgânica mais relacionada ao grupo de ACA em comparação ao grupo de ICA. Os fatores que podem estar associados são, a precocidade de doenças, quadro de virulência e associações medicamentosas. De acordo com a literatura, mudanças na remodelação óssea também estão relacionadas à idade em indivíduos não infectados pelo HIV, aqui demonstramos que ter AIDS parece acelerar o processo.

De acordo com nossos resultados apresentados e os dados da literatura, observa-se que a presença da AIDS é um fator de risco importante para saúde óssea independente do uso da terapia antirretroviral, entretanto, na literatura não há consenso entre os pesquisadores sobre a associação da TARV e alterações da massa óssea, apesar de muitos estudos apontarem nessa direção.

7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo envolvendo fragmentos de autópsias de medula óssea de indivíduos com ou sem AIDS nos permite concluir que:

A presença da AIDS é um fator que influencia significativamente a diminuição da espessura das trabéculas ósseas do osso esterno em adultos e idosos;

O fator idade e a presença da AIDS observado no grupo ICA não interferem significativamente na espessura das trabéculas ósseas do osso esterno quando comparado ao grupo de adultos com AIDS;

A presença da AIDS é um fator que influencia significativamente o aumento do colágeno total das trabéculas ósseas do osso esterno em adultos e idosos;

O fator idade e a presença da AIDS observado no grupo ICA influenciam significativamente a redução do colágeno total nas trabéculas ósseas do osso esterno quando comparado ao grupo de adultos com AIDS;

O fator idade e a presença da AIDS observado no grupo ICA influenciam significativamente a redução do IMC quando comparado ao grupo de adultos com AIDS;

A presença da AIDS não influencia significativamente na redução do IMC em adultos e idosos em comparação com adultos e idosos sem AIDS;

A presença da AIDS é um fator de risco importante para saúde óssea de adultos e idosos.

Estudo descrito em formato de artigo intitulado “A Síndrome da Imunodeficiência humana Adquirida como fator na redução da espessura e aumento do colágeno nas trabéculas ósseas de adultos e idosos.” submetido e aceito no periódico Research, Society and Development, ISSN 2525-3409 (Anexo 2).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como limitações do presente estudo destacamos que a pesquisa foi restrita as informações contidas nos prontuários e assim não foi possível determinar a influência de outras variáveis de doença, tratamento como o uso da TARV e hábitos dos indivíduos.

REFERÊNCIAS

- BACON, M. C.; VON WYL, V.; ALDEN, C.; SHARP, G.; ROBISON, E.; HESSOL, N.; GANGE, S.; BARRANDAY, Y.; HOLMAN, S.; WEBER, K.; YOUNG, M. A. The Women's Interagency HIV Study: an observational cohort brings clinical sciences to the bench. **Clin Diagn Lab Immunol.**, Baltimore, v.12, n. 9, p. 1013-1019, Sep. 2005.
- BAIG, M.A, BACHA, D. **Histology, Bone**. [Updated 2020 Jul 3]. Treasure Island, StatPearls Publishing, Jan. 2021.
- BEAUPERE, C.; GARCIA, M.; LARGHERO, J.; FÈVE, B.; CAPEAU, J.; LAGATHU, C. The HIV proteins Tat and Nef promote human bone marrow mesenchymal stem cell senescence and alter osteoblastic differentiation. **Aging Cell**, v. 14, n. 4, p. 534-546, 2015.
- BIKLE, D. D. Vitamin D and bone. **Curr Osteoporos Rep.**, Philadelphia v.10, n. 2, p. 151-159, Jun. 2012.
- BOONYANURAK, P.; BUNUPURADAH, T.; WILAWAN, K.; LUEANYOD, A.; THONGPAENG, P.; CHATVONG, D.; SOPHONPHAN, J.; SAELOO, S.; ANANWORANICH, J.; CHAITHONGWONGWATTHANA, S. Age at menopause and menopause-related symptoms in human immunodeficiency virus-infected Thai women. **Menopause**, v. 19, n. 7, p. 820-824, 2012.
- BOSKEY, A. L. Bone composition: relationship to bone fragility and antiosteoporotic drug effects. **Bonekey Rep.**, New York, v.2, p. 447, Dec. 2013.
- BROWN, T. T.; MCCOMSEY, G. A.; KING, M. S.; QAQISH, R. B.; BERNSTEIN, B. M.; DA SILVA, B. A. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, Hagerstown, v.51, n.5, p.554-561, Aug. 2009.
- BYANYIMA.W. UNAIDS. 2020. We cannot allow the hard-fought gains made in the HIV response to be reversed. Especially as there is still so far to go to finish the job. **UNAIDS DATA 2020**. Genebra, p2- 436.
- CARR, A.; GRUND, B.; NEUHAUS, J.; SCHWARTZ, A.; BERNARDINO, J. I.; WHITE, D.; BADEL-FAESEN, S.; AVIHINGSANON, A.; ENSRUD, K.; HOY, J. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. **HIV Med.**, Oxford, v.16, n.0 1, p.137-146, Apr. 2015.
- CASTILLO, A. B.; TARANTAL, A. F.; WATNIK, M. R.; MARTIN, R. B. Tenofovir treatment at 30 mg/kg/day can inhibit cortical bone mineralization in growing rhesus monkeys (Macaca mulatta). **Journal of Orthopaedic Research.**, New York, v.20, n.6, p.1185-1189, Dec. 2002.
- CIULLINI, L.; PENNICA, A.; ARGENTO, G.; NOVARINI, D.; TETI, E.; PUGLIESE, G.; ACETI, A.; CONTI, F. G. Trabecular bone score TBS is associated with sub-clinical vertebral fractures in HIV-infected patients. **J Bone Miner Metab.**, Tokyo, V.36, n.1, p.111-118, Jan. 2018.

COTTER, A. G.; MALLON, P. W. The effects of untreated and treated HIV infection on bone disease. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 9, n. 1, p. 17-26, 2014.

CLARKE, B. Normal bone anatomy and physiology. **Clin J Am Soc Nephrol.**, Washington, v.3 Suppl 3, n. 3, p. S131-139, Nov. 2008.

COTTER, A. G.; SABIN, C. A.; SIMELANE, S.; MACKEN, A.; KAVANAGH, E.; BRADY, J. J.; MCCARTHY, G.; COMPSTON, J.; MALLON, P. W. Relative contribution of HIV infection, demographics and body mass index to bone mineral density. **AIDS.**, London, v.28, n.14, p. 2051-2060, Sep. 2014.

DEEKS, S. G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. **Annu Rev Med**, v. 62, n., p. 141-155, 2011.

DIAS, N. F.; JULIANO, G. R.; ESPINDULA, A. P.; DE OLIVEIRA, F. A.; OLIVEIRA, L. F.; CAVELLANI, C. L.; RAMALHO, L. S.; TEIXEIRA VDE, P.; FERRAZ, M. L .Influence of AIDS in collagen deposition and thickness of the bone marrow. **Annals of Diagnostic Pathology.**, Philadelphia, v.19, n. 6, p. 409-413, Dec. 2015.

DETTORRE, G.; PAIARDINI, M.; ZAFFIRI, L.; ANDREOTTI, M.; CECCARELLI, G.; RIZZA, C.; INDINNIMEO, M.; VELLA, S.; MASTROIANNI, C. M.; SILVESTRI, G.; VULLO, V. HIV persistence in the gut mucosa of HIV-infected subjects undergoing antiretroviral therapy correlates with immune activation and increased levels of LPS. **Curr HIV Res**, v. 9, n. 3, p. 148-153, 2011.

ESTES, J. D.; WIETGREFE, S.; SCHACKER, T.; SOUTHERN, P.; BEILMAN, G.; REILLY, C.; MILUSH, J. M.; LIFSON, J. D.; SODORA, D. L.; CARLIS, J. V.; HAASE, A. T. Simian immunodeficiency virus-induced lymphatic tissue fibrosis is mediated by transforming growth factor beta 1-positive regulatory T cells and begins in early infection. **J Infect Dis**, v. 195, n. 4, p. 551-561, 2007.

FEHRER, C.; LEPPERDINGER, G. Mesenchymal stem cell aging. **Exp Gerontol**, v. 40, n. 12, p. 926-930, 2005.

FOUDA, M. A.; KHAN, A. A.; SULTAN, M. S.; RIOS, L. P.; MCASSEY, K.; ARMSTRONG, D. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. **Can J Gastroenterol**, v. 26, n. 11, p. 819-829, 2012.

GIBELLINI, D.; DE CRIGNIS, E.; PONTI, C.; CIMATTI, L.; BORDERI, M.; TSCHON, M.; GIARDINO, R.; RE, M. C. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNFalpha activation. **J Med Virol**, v. 80, n. 9, p. 1507-1514, 2008.

GORWOOD, J.; BOURGEOIS, C.; MANTECON, M.; ATLAN, M.; POURCHER, V.; POURCHER, G.; LE GRAND, R.; DESJARDINS, D.; FÈVE, B.; LAMBOTTE, O.; CAPEAU, J.; BÉRÉZIAT, V.; LAGATHU, C. Impact of HIV/simian immunodeficiency virus infection and viral proteins on adipose tissue fibrosis and adipogenesis. **AIDS**, v. 33, n. 6, p. 953-964, 2019.

GOTTlieb, M. S. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. **Am J Public Health**, v. 96, n. 6, p. 980-981; discussion 982-983, 2006.

GRANT, P. M.; KITCH, D.; MCCOMSEY, G. A.; DUBE, M. P.; HAUBRICH, R.; HUANG, J.; RIDDLER, S.; TEBAS, P.; ZOLOPA, A. R.; COLLIER, A. C.; BROWN, T. T. Low

baseline CD4⁺ count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation. **Clin Infect Dis**, v. 57, n. 10, p. 1483-1488, 2013.

HANNAN, M. T.; FELSON, D. T.; DAWSON-HUGHES, B.; TUCKER, K. L.; CUPPLES, L. A.; WILSON, P. W.; KIEL, D. P. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. **J Bone Miner Res.**, New York, v.15, n.4, p.710-720, Apr. 2000.

HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. **Engl J Med.**, Boston, v.357, n.3, p.266-281, Jul. 2007.

KARCHER, D. S.; FROST, A. R. The bone marrow in human immunodeficiency virus (HIV)-related disease. Morphology and clinical correlation. **Am J Clin Pathol.**, Baltimore, v.95, n.1, p.63-71, Jan. 1991.

KASLOW, R. A.; OSTROW, D. G.; DETELS, R.; PHAIR, J. P.; POLK, B. F.; RINALDO, C. R., JR. The Multicenter AIDS Cohort Study: rationale, organization, and selected characteristics of the participants. **Am J Epidemiol.**, New York, v.126, n. 2, p. 310-318, Aug. 1987.

KIM, M.; KIM, C.; CHOI, Y. S.; KIM, M.; PARK, C.; SUH, Y. Age-related alterations in mesenchymal stem cells related to shift in differentiation from osteogenic to adipogenic potential: implication to age-associated bone diseases and defects. **Mech Ageing Dev**, v. 133, n. 5, p. 215-225, 2012.

KIRK, G. D.; MERLO, C.; P, O. D.; MEHTA, S. H.; GALAI, N.; VLAHOV, D.; SAMET, J.; ENGELS, E. A. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. **Clin Infect Dis.**, Chicago v.45, n.1, p.103-110, Jul. 2007.

KNOTT, L.; WHITEHEAD, C. C.; FLEMING, R. H.; BAILEY, A. J. Biochemical changes in the collagenous matrix of osteoporotic avian bone. **Biochem J.**, London, v.310 (Pt 3), n.Pt 3, p. 1045-1051, Sep. 1995.

LIEBLING, E. J.; SZE, R. W.; BEHRENS, E. M. Vitamin C deficiency mimicking inflammatory bone disease of the hand. **Pediatr Rheumatol Online J.**, Philadelphia, v.18, n.1, p.45, Jun. 2020.

LLOYD, A. HIV infection and AIDS. **P N G Med J**, v. 39, n. 3, p. 174-180, 1996

MACDONALD, H. M.; MAAN, E. J.; BERGER, C.; DUNN, R. A.; CÔTÉ, H. C. F.; MURRAY, M. C. M.; PICK, N.; PRIOR, J. C. Deficits in bone strength, density and microarchitecture in women living with HIV: A cross-sectional HR-pQCT study. **Bone.**, New York 138, p. 115509, Sep. 2020.

MAGRINI, T.; LIBANORI, R.; KAN, A.; STUDART, A. R. Complex Materials: The Tough Life of Bone. **Rev. Bras. Ensino Fís.** São Paulo, v. 43, n.1, Mar. 2021.

MARZOLINI, C.; BACK, D.; WEBER, R.; FURRER, H.; CAVASSINI, M.; CALMY, A.; VERNAZZA, P.; BERNASCONI, E.; KHOO, S.; BATTEGAY, M.; ELZI, L. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. **J Antimicrob Chemother.**, London, v.66, n. 9, p. 2107-2111, Sep. 2011.

MAZZOTTA, E.; URSINI, T.; AGOSTINONE, A.; DI NICOLA, A. D.; POLILLI, E.; SOZIO, F.; VADINI, F.; PIERI, A.; TRAVE, F.; DE FRANCESCO, V.; CAPASSO, L.; BORDERI, M.; MANZOLI, L.; VIALE, P.; PARRUTI, G. Prevalence and predictors of low

bone mineral density and fragility fractures among HIV-infected patients at one Italian center after universal DXA screening: sensitivity and specificity of current guidelines on bone mineral density management. **AIDS Patient Care STDS.**, Larchmont, v.29, n. 4, p. 169-180, Apr. 2015.

MCCOMSEY, G. A.; TEBAS, P.; SHANE, E.; YIN, M. T.; OVERTON, E. T.; HUANG, J. S.; ALDROVANDI, G. M.; CARDOSO, S. W.; SANTANA, J. L.; BROWN, T. T. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. **Clin Infect Dis.**, Chicago, v.51, n.8, p.937-946, Oct. 2010.

MCGINTY, T.; COTTER, A. G.; SABIN, C. A.; MACKEN, A.; KAVANAGH, E.; COMPSTON, J.; SHEEHAN, G.; LAMBERT, J.; MALLON, P. W. G. Assessment of trabecular bone score, an index of bone microarchitecture, in HIV positive and HIV negative persons within the HIV UPBEAT cohort. **Plos one.**, San Francisco, v.14, n. 3, p. 213-440, Mar. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **O vírus da AIDS 20 anos depois.** Disponível em: <http://www.ioc.fiocruz.br/aids20anos/linhadotempo.html>. Acesso em: 01 Fev. 2021.

ODDEN, M. C.; SCHERZER, R.; BACCHETTI, P.; SZCZECZ, L. A.; SIDNEY, S.; GRUNFELD, C.; SHLIPAK, M. G. Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study. **Arch Intern Med.**, Chicago, v.167, n. 20, p. 2213-2219, Nov. 2007.

ORCHARD, T. S.; LARSON, J. C.; ALGHOTHANI, N.; BOUT-TABAKU, S.; CAULEY, J. A.; CHEN, Z.; LACROIX, A. Z.; WACTAWSKI-WENDE, J.; JACKSON, R. D. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. **Am J Clin Nutr.**, Bethesda, v.99, n. 4, p. 926-933, Apr. 2014.

PAN, G.; KILBY, M.; MCDONALD, J. M. Modulation of osteoclastogenesis induced by nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **AIDS Res Hum Retroviruses.**, New York, v.22, n.11, p.1131-1141, Nov. 2006.

PAN, G.; WU, X.; MCKENNA, M. A.; FENG, X.; NAGY, T. R.; MCDONALD, J. M. AZT enhances osteoclastogenesis and bone loss. **AIDS Res Hum Retroviruses.**, New York, v.20, n. 6, p. 608-620, Jun. 2004.

PERAZZO, J. D.; WEBEL, A. R.; ALAM, S. M. K.; SATTAR, A.; MCCOMSEY, G. A. Relationships Between Physical Activity and Bone Density in People Living with HIV: Results from the SATURN-HIV Study. **J Assoc Nurses AIDS Care.**, Philadelphia, v.29, n. 4, p. 528-537, Jul-Aug. 2018.

PFEILSCHIFTER, J.; KÖDITZ, R.; PFOHL, M.; SCHATZ, H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. **Endocr Rev.**, v. 23, n. 1, p. 90-119, 2002.

PRAMUKTI, I.; LINDAYANI, L.; CHEN, Y. C.; YEH, C. Y.; TAI, T. W.; FETZER, S.; KO, N. Y. Bone fracture among people living with HIV: A systematic review and meta-regression of prevalence, incidence, and risk factors. **Plos one.**, San Francisco, v.15, n.6, p. 233-501, Jun. 2020.

Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2020:** boletim de aids e dst HIV/AIDS. Brasília DF, Editora Ms/Cgdi, Dez. 2020.

SILVA, A. C. **Análise das alterações hepáticas em pacientes autopsiados com a síndrome da imunodeficiência adquirida.** 2019. 86 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Patologia Geral, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2019.

SCHOENBAUM, E. E.; HARTEL, D.; LO, Y.; HOWARD, A. A.; FLORIS-MOORE, M.; ARNSTEN, J. H.; SANTORO, N. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. **Clin Infect Dis**, v. 41, n. 10, p. 1517-1524, 2005.

STARUP-LINDE, J.; ROSENDAHL, S. B.; STORGAARD, M.; LANGDAHL, B. Management of Osteoporosis in Patients Living With HIV-A Systematic Review and Meta-analysis. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, Hagerstown, v.83, n. 1, p. 1-8, Jan. 2020.

STEPHENSON, C. B.; MARQUIS, G. S.; JACOB, R. A.; KRUZICH, L. A.; DOUGLAS, S. D.; WILSON, C. M. Vitamins C and E in adolescents and young adults with HIV infection. **Am J Clin Nutr.**, Bethesda, v.83, n. 4, p. 870-879, Apr. 2006.

TAI, V.; LEUNG, W.; GREY, A.; REID, I. R.; BOLLAND, M. J. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. **Bmj.**, London, v.351, p. h4183, Sep. 2015.

TEBAS. **Initiation of ART is associated with bone loss independent of the specific ART regimen: results of ACTG A5005s.** Presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections., Los Angeles, p. 25-28, Feb. 2007.

TRIAINT, V. A.; LEE, H.; HADIGAN, C.; GRINSPOON, S. K. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. **J Clin Endocrinol Metab.**, Philadelphia, v.92, n.7, p.2506-2512, Jul. 2007.

UNAIDS. Nações Unidas. **GLOBAL REPORT:** Unaid's report on the global aids epidemic 2013. Genebra, 2013. Disponível em: <https://www.unaids.org/en>. Acesso em: 04 Set. 2020.

UNAIDS. **UNAIDS DATA.** 2020. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Genebra [s.n.] p.436.

Vashishth D, Gibson G.J, Khoury J.I, Schaffler M.B, Kimura J, Fyhrie D.P. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. **Bone.**, New York, v.28, n.2, p.195-201, Feb. 2001.

VASHISHTH, D; WU, P; GIBSON, G. J. 2003. **Age-related loss in bone toughness is explained by non-enzymatic glycation of collagen.** 49th annual meeting of the Orthopaedic Research Society, New Orleans.

VERRECCHIA, F.; MAUVIEL, A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 22, p. 3056-3062, 2007.

VIDAL, F.; DOMINGO, P.; VILLARROYA, F.; GIRALT, M.; LÓPEZ-DUPLA, M.; GUTIÉRREZ, M.; GALLEGU-ESCUEDO, J. M.; PERAIRE, J.; VILADÉS, C.; VELOSO, S.; MATEO, G.; GUALLAR, J. P.; RICHART, C. Adipogenic/lipid, inflammatory, and mitochondrial parameters in subcutaneous adipose tissue of untreated HIV-1-infected long-term nonprogressors: significant alterations despite low viral burden. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 61, n. 2, p. 131-137, 2012.

VIGUET, C. S.; FOLLET, H.; GINEYTS, E.; ROUX, J. P.; MUNOZ, F.; CHAPURLAT, R.; DELMAS, P. D.; BOUXSEIN, M. L. Association between collagen cross-links and trabecular microarchitecture properties of human vertebral bone. **Bone.**, New York, v.46, n. 2, p. 342-347, Feb. 2010.

VILA, I. K.; BADIN, P. M.; MARQUES, M. A.; MONBRUN, L.; LEFORT, C.; MIR, L.; LOUCHE, K.; BOURLIER, V.; ROUSSEL, B.; GUI, P.; GROBER, J.; STICH, V.; ROSSMEISLOVÁ, L.; ZAKAROFF-GIRARD, A.; BOULOUMIÉ, A.; VIGUERIE, N.; MORO, C.; TAVERNIER, G.; LANGIN, D. Immune cell Toll-like receptor 4 mediates the development of obesity- and endotoxemia-associated adipose tissue fibrosis. **Cell Rep**, v. 7, n. 4, p. 1116-1129, 2014.

WANG, X.; SHEN, X.; LI, X.; AGRAWAL, C. M. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. **Bone.**, New York, v.31, n.1, p.1-7, Jul. 2002.

WEATHERHOLT, A. M.; FUCHS, R. K.; WARDEN, S. J. Specialized connective tissue: bone, the structural framework of the upper extremity. **J Hand Ther.**, Philadelphia, v.25, n. 2, p. 123-131, Apr-Jun. 2012.

WELZ et al., 2010;). WELZ et al., 2010;), T.; CHILDS, K.; IBRAHIM, F.; POULTON, M.; TAYLOR, C. B.; MONIZ, C. F.; POST, F. A. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. **AIDS.**, London, v.24, n.12, p.1923-1928, Jul. 2010.

WU, F.; AMES, R.; CLEARWATER, J.; EVANS, M. C.; GAMBLE, G.; REID, I. R. Prospective 10-year study of the determinants of bone density and bone loss in normal postmenopausal women, including the effect of hormone replacement therapy. **Clin Endocrinol.**, Oxford, v.56, n.6, p.703-711, Jun. 2002.

YARCHOAN, R.; ULDRICK, T. S. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. **N Engl J Med.**, Boston, v.378, n.11, p.1029-1041, Mar. 2018.

ZAIDI. Encyclopedia of Bone Biology: anatomy and structural considerations. New York, Ed. Academic Press, p.218-232, Jun. 2020.

ZELENKA, L.; ALT, J.; KNÍZKOVÁ, I.; KUNC, P.; LUKESOVÁ, D. Epidemiological Study of the Effects of Gender, Age, Mobility and Time of Injury on Proximal Femoral Fractures. **Acta Chir Orthop Traumatol Cech.**, Praha, v.85, n.1, p.40-45, Oct. 2018.

8. ANEXO I: APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa:

Avaliação morfológica e morfométrica da medula óssea e de músculo esquelético de indivíduos com AIDS autopsiados

Pesquisador: Vicente de Paula Antunes Teixeira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57558016.4.0000.5154

Instituição Proponente: Universidade Federal do Triangulo Mineiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.692.900

Apresentação do Projeto:

Considerando que o conhecimento acerca dos mecanismos do desenvolvimento de alterações da musculatura esquelética e medula óssea na senescência e em indivíduos com AIDS autopsiados é relativamente vasto, ainda há falta de informações sobre as modificações na matriz extracelular em indivíduos ao longo das principais fases da vida, especialmente aquelas que comprometem a integridade da medula óssea e da matriz extracelular da musculatura esquelética. É amplamente aceito que os sinais do envelhecimento tornam-se mais proeminentes a partir da quarta década de vida, com um contínuo aumento da gravidade com o decorrer dos anos (BEGATIN, 2008). Conhecer as alterações sofridas pela musculatura esquelética e medula

óssea em fases que antecedem o envelhecimento propriamente dito e em indivíduos com AIDS torna-se importante para saber quando iniciar intervenções e proporcionar meios de tratamento e de promoção de saúde. (texto do autor).

Objetivo da Pesquisa:

Analisar em indivíduos com AIDS autopsiados e em idosos com idade igual ou superior a 60 anos:

1. A espessura dos miócitos da musculatura estriada esquelética;
2. A porcentagem de fibras elásticas e colágenas na musculatura estriada esquelética e na medula óssea;
3. A densidade de colágeno tipo I na musculatura estriada esquelética e medula óssea;
4. A densidade de colágeno tipo III na musculatura estriada esquelética e medula óssea;
5. A densidade da fibronectina na musculatura estriada esquelética e medula óssea;
6. A densidade de versican na musculatura estriada esquelética e medula óssea.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há desconfortos e o único risco potencial é de perda da confidencialidade, pois os fragmentos de medula óssea e músculos estudados foram retirados de autópsias que se encontram armazenadas na Disciplina de Patologia Geral da UFTM. Não será divulgado o nome dos indivíduos referentes aos laudos de autópsias, mantendo assim, o sigilo e a privacidade. Para que não ocorra perda da confidencialidade, os casos serão identificados por letras e números.

Benefícios:

Embora o estudo seja realizado em material de autópsia serão gerados benefícios para os membros da sociedade em geral, como a promoção de saúde para indivíduos com AIDS e idosos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto atende aos ditames da Resolução 466/2012

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pertinentes.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e norma operacional 001/2013, o colegiado do CEP-UFTM manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto, em reunião 19/08/2016.

Considerações Finais a critério do CEP:

A aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFTM dá-se em decorrência do atendimento à Resolução CNS 466/12 e norma operacional 001/2013, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Conforme prevê a legislação, são responsabilidades, indelegáveis e indeclináveis, do pesquisador responsável, dentre outras: comunicar o início da pesquisa ao CEP; elaborar e apresentar os relatórios parciais (semestralmente) e final. Para isso deverá ser utilizada a opção 'notificação' disponível na Plataforma Brasil.

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_733791.pdf	04/07/2016 14:05:09		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao.pdf	04/07/2016 14:04:41	Vicente de Paula Antunes Teixeira	Aceito
Folha de Rosto	rosto.pdf	10/06/2016 14:10:49	Vicente de Paula Antunes Teixeira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	07/06/2016 15:03:44	Vicente de Paula Antunes Teixeira	Aceito

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERABA, 24 de agosto de 2016

Marly Aparecida SpadottoBalarin
(Coordenador)

9. ANEXO II: ARTIGO PUBLICADO

Artigo científico intitulado “A síndrome da imunodeficiência humana adquirida como fator de redução da espessura e aumento do colágeno em trabéculas ósseas de adultos e idosos” publicado no jornal Research, Society and Development, cite fator 1,78.

CASA · ARQUIVOS · VOL. 10 NO. 8 · Ciências da Saúde

A síndrome da imunodeficiência humana adquirida como fator de redução da espessura e aumento do colágeno em trabéculas ósseas de adultos e idosos

Flávio José Pereira de Almeida Ferreira

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0001-6523-0569>

Fabrizio Antonio Gomide Cardoso

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0001-7520-2879>

Vandair Gonçalves Pereira

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0001-6945-5503>

Gabriel Antonio Nogueira Nascentes

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0002-8934-6619>

Valéria Silva Monteiro

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0003-4208-0654>

Ana paula espindula

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

<https://orcid.org/0000-0002-9282-4482>



 PDF (PORTUGUÊS (BRASIL))

MÉTRICAS DE REVISTA

Índice H5 (Google Metrics): 14 (2021)

Pontuação CiteFactor: 1,78 (2020-21)

LÍNGUA

inglês

Español (Espanha)

Português (Brasil)

FAÇA UM ENVIO

