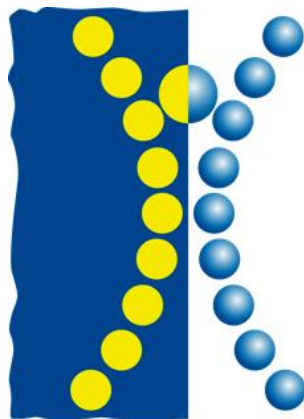


Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra



Mestrado em Radiologia

Especialidade Osteo-articular

PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Avaliação da densidade mineral óssea em
pacientes infetados por VIH

Coimbra, Março 2013

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

Mestrado em Radiologia

Especialidade Osteo-articular

PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Avaliação da densidade mineral óssea em pacientes
infetados por VIH

Aluno: Cristina Isabel Oliveira Farinha

Orientador: Óscar Manuela da Conceição Tavares

Coimbra, Março 2013

Índice

1 Listagem de documentos	4
2 Enquadramento Teórico.....	5
2.1 Introdução	5
2.2 Enquadramento ao tema	7
2.3 Objetivos	35
2.4 Análise Estatística.....	36
2.5 Resultados Esperados	36
2.6 Dificuldades Esperadas.....	36
2.7 Considerações Finais	37
3 Folha de rosto do projeto de investigação.....	38
4 Projeto de Investigação.....	39
5 Documentação acessória ao Projeto.....	52
5.1. Questionário.....	52
5.2 Pedido de autorização institucional.....	53
5.3 Termo de consentimento informado	54
5.4 Termo de responsabilidade do aluno.....	55
5.5 Direitos de Autor	56
6 Curriculum Vitae do aluno	57

1 Listagem de documentos

		Data de entrega
Exemplares		
Cinco Exemplares encadernados		
Um formato electrónico		
Documentos		
Consta Parte I		
Consta Parte II		
Pedido de autorização institucional		
Curriculum Vitae		
Anexos Opcionais		
Carta a solicitar dispensa de Consentimento Informado		
Folheto com informação para dar aos Participantes		
Inquéritos / questionários ou guiões de entrevistas		
Formulário para recolha de dados		
Outros documentos	_____	

Secretariado

(Assinatura)

2 Enquadramento Teórico

2.1 Introdução

A epidemia da infeção do VIH/SIDA é um problema mundial e um dos maiores desafios alguma vez lançados ao desenvolvimento e ao progresso social. ⁽¹⁾

A infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é reconhecida internacionalmente como uma ameaça ao desenvolvimento social e económico das populações e, como tal, em Portugal constitui uma prioridade do Plano Nacional de Saúde, sendo um dos programas prioritários definidos pelo XIX Governo Constitucional. ⁽¹⁾

O papel prioritário desta patologia resulta da dimensão abrangente dos determinantes da transmissão e das implicações da infeção a todos os níveis da saúde e da integração social. O estigma e a discriminação que desde cedo se associaram à SIDA obrigam a colocar o respeito pelos direitos humanos no centro da atenção às pessoas que vivem com a infeção do VIH. ⁽¹⁾

Embora os cuidados de saúde sejam um direito humano fundamental e apesar de mais de 100 milhões de profissionais de saúde prestarem serviços em todo o mundo, o objetivo de “saúde para todos” está longe de ser alcançado. ⁽²⁾

Foram identificados obstáculos a diferentes níveis, nomeadamente na implementação de políticas de ajustamento estrutural que levam à redução da despesa pública e do emprego, falhas na gestão das políticas e nas estratégias do setor da saúde, falta de infraestruturas, de equipamentos e de recursos humanos, que deste modo, dificultam a prestação de cuidados de saúde. ⁽²⁾

Entre os problemas identificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a nível de recursos humanos, contam-se a quantidade e a qualidade dos profissionais de saúde, a desmoralização destes e as enormes lacunas tanto na formação inicial como na formação interna. A epidemia da infeção VIH/SIDA é mais um fator importante que está a sobrecarregar o sistema de saúde em diversos países. ⁽²⁾

A sobrecarga de trabalho resultante da epidemia, o medo do contágio e a ausência de disposições adequadas sobre segurança e saúde ou formação específica no domínio da infeção VIH/SIDA colocam os profissionais de saúde sob uma enorme pressão psicológica e física. ⁽²⁾

Devido ao receio do estigma associado aos profissionais de saúde, são cada vez menos as pessoas que abraçam esta profissão nos países em desenvolvimento. Esta situação vem evidenciar a incapacidade do sistema de saúde para fazer face à infeção VIH/SIDA. ⁽²⁾

De acordo com a OMS, o vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um retrovírus que infeta as células do sistema imunitário, destruindo ou prejudicando a sua função. Como a infeção progride, o sistema imunológico fica mais fraco, e a pessoa fica mais suscetível a infeções. A fase mais avançada da infeção pelo VIH é síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). ⁽³⁾

Em 2011, aproximadamente 34 milhões de indivíduos estavam infetados com o vírus VIH, tendo ocorrido 1.7 milhões de mortes devido a esta patologia no mesmo ano. ⁽⁴⁾

Na Europa Ocidental, Portugal continua a apresentar elevadas incidências de infeção por VIH, apesar de existir uma tendência favorável na descida do número de novos casos (1941 diagnosticados em 2007 e 1518 diagnosticados em 2010). ⁽⁴⁾

Nas últimas décadas, foram dados largos passos no conhecimento da patogénese do VIH. A melhor compreensão da invasão, proliferação, ligação e entrada nas células pelo vírus da imunodeficiência, bem como a compreensão da resposta imunitária induzida, conduziram às novas abordagens terapêuticas atualmente disponíveis no mercado nacional. ⁽⁵⁾

Desde o primeiro medicamento antirretroviral aprovado há 25 anos, o melhoramento da potência, tolerância, e disponibilidade da terapia antirretroviral (TARV) resultou numa redução drástica do número de doenças oportunistas e de mortes associadas a esta patologia. ⁽⁶⁾

A compreensão progressiva da dinâmica vírica e celular e o melhor conhecimento dos mecanismos de ação farmacológica e da resistência aos antirretrovirais (ARV) têm permitido avanços consideráveis no controlo clínico da imunodeficiência causada pelo VIH. ⁽⁷⁾

Por outro lado, a emergência de eventos adversos tardios influenciou negativamente a qualidade de vida, fazendo com que a condição de viver com VIH assumisse características semelhantes a outras doenças crónico-degenerativas. ⁽⁷⁾

2.2 Enquadramento ao tema

Infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)

Definição da patologia

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) são um problema de Saúde Pública Internacional. Durante a década de 1990, houve uma melhoria no conhecimento da doença, amplificação dos recursos terapêuticos, aumento da sobrevivência e mudança no perfil epidemiológico.⁽⁸⁾

No plano científico e tecnológico, o aparecimento da infeção pelo VIH, veio demonstrar a enorme capacidade do Homem nesta área do saber, de transformar em duas décadas uma doença mortal para a qual a medicina não tinha qualquer capacidade de resposta, numa doença com características de cronicidade colocando-a, assim, em termos de mortalidade e morbilidade, a par de outras patologias tão frequentes no mundo ocidental.⁽⁹⁾

O **vírus da imunodeficiência humana (VIH)** enfraquece as defesas imunitárias do organismo através da destruição dos linfócitos CD4, que são glóbulos brancos que normalmente ajudam a defender o organismo contra os ataques de bactérias, vírus e outros germes. Quando o VIH destrói as células CD4, o organismo fica vulnerável a diversos tipos de infeções.⁽¹⁰⁾

Estas infeções são denominadas “oportunistas”, uma vez que atacam o organismo apenas quando as defesas imunitárias se encontram enfraquecidas. A diversidade de sintomas e de doenças que podem advir quando a infeção VIH enfraquece as defesas imunitárias do organismo é denominada **síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA)**.⁽¹⁰⁾

O VIH é um lentivírus da família dos retrovírus, ou seja, é um tipo de vírus que armazena a informação genética como ARN e não como ADN. Assim, quando o vírus entra na célula hospedeira, liberta o seu ARN e uma enzima (transcriptase reversa) e em seguida cria ADN usando o ARN viral como modelo. Deste modo, o ADN viral é incorporado no ADN da célula hospedeira e cada vez que esta se divide, faz também uma nova cópia de ADN viral. Todos os vírus desta família são encontrados nos primatas não humanos, à exceção do VIH.⁽⁹⁾

Em 1986, foi identificado um segundo vírus, capaz de se associar à imunodeficiência humana, com espectro clínico semelhante ao VIH-1, sendo designado por VIH tipo 2 (VIH-2). Os estudos clínico-epidemiológicos decorrentes demonstraram que a progressão da infeção quer em termos de ocorrência de infeções oportunistas, quer em termos de ritmo de perda de linfócitos T CD4+, era, claramente, mais lenta na infeção por VIH-2. Os indivíduos infetados por VIH-2 apresentam viremia reduzida ou, frequentemente, indetetável, o que poderá contribuir para a sua reduzida transmissão.⁽¹¹⁾

Patogénese

Para infetar uma pessoa, o vírus tem de entrar em células como os linfócitos, uma variedade dos glóbulos brancos. O material genético do vírus incorpora-se no ADN de uma célula infetada e o vírus reproduz-se dentro da célula, chegando a destruí-la e libertando novas

partículas do vírus. Posteriormente essas novas partículas infetam outros linfócitos e pode também destruí-los. ⁽⁹⁾

O vírus adere aos linfócitos que apresentam à sua superfície uma proteína recetora, chamada CD4. As células com recetores CD4 costumam ser chamadas células CD4-positivas (CD4+) ou linfócitos T auxiliares. Os linfócitos T do tipo auxiliar têm a função de ativar e coordenar outras células do sistema imunitário, como os linfócitos B (que produzem anticorpos), os macrófagos e os linfócitos T citotóxicos (CD8+), os quais ajudam a destruir células cancerosas e microrganismos invasores. ⁽¹²⁾

Como a infeção por VIH destrói os linfócitos T auxiliares debilita, assim, o sistema com que o organismo se auxilia para se proteger das infeções e de neoplasias. ⁽¹²⁾

Os infetados por VIH perdem os linfócitos T auxiliares (células CD4+) em três fases com o passar do tempo. Um indivíduo saudável tem um número de linfócitos CD4 de aproximadamente 800-1300 células por microlitro de sangue. Nos primeiros meses posteriores à infeção por VIH, o número pode reduzir para 40% a 50%. Durante estes primeiros meses, o doente pode transmitir o VIH a outros indivíduos, uma vez que no sangue circulam muitas partículas do vírus. Apesar de o organismo lutar contra o vírus, é incapaz de eliminar a infeção. ^(9;12)

Após 6 meses, o número de partículas de vírus no sangue atinge um valor estável, que varia de pessoa para pessoa. No entanto, continuam em número suficiente para destruir os linfócitos CD4+ e transmitir a doença a outros indivíduos. Com o decorrer dos anos verifica-se uma diminuição lenta mas progressiva dos valores dos referidos linfócitos até níveis abaixo do normal. Os elevados valores de partículas virais e os baixos valores de linfócitos ajudam o médico a identificar os doentes com maior risco para desenvolver SIDA. ^(9;12)

Durante os dois anos anteriores ao desenvolvimento da SIDA, o número de linfócitos CD4+ decai mais rapidamente. A vulnerabilidade à infeção aumenta à medida que o número de linfócitos CD4+ diminui para menos de 200 células por microlitro de sangue. ⁽⁹⁾

Sintomas

A história natural da infeção por VIH tem uma progressão lenta, ao longo de aproximadamente 10 anos. Evolui desde uma fase, clinicamente, silenciosa até ao síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Assim, o espetro clínico das manifestações, associadas à infeção por VIH, é extenso, variando desde um estadio assintomático, até uma fase sintomática, caracterizada pelo aparecimento de infeções oportunistas ou de neoplasias. ⁽¹¹⁾

A infeção por VIH pode ser contraída pela entrada do vírus no sangue circulante, diretamente através de transfusão sanguínea, injeção com seringas contaminadas por parte dos consumidores de drogas endovenosas ou transmissão materno-fetal. Alternativamente, a infeção pode ser contraída através da mucosa retal e genital, por contactos homossexuais ou heterossexuais. ⁽¹¹⁾

Inicialmente, foram usadas múltiplas designações para descrever as manifestações precoces e tardias da infeção por VIH, com base em sintomas, sinais e exames laboratoriais. Numa tentativa de uniformizar os critérios de classificação e atendendo ao amplo espetro clínico da

infecção por VIH, em 1986, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) propôs um sistema de classificação para a infecção por VIH e SIDA, revisto em 1993. ^(11;13)

De acordo com esta classificação, os infetados são agrupados segundo as características clínicas e a contagem de linfócitos T CD4+ (em números absolutos ou percentuais). Assim, os indivíduos com infecção por VIH podem ser divididos em três categorias clínicas (quadro 1). ^(11;13)

Categorias clínicas			
Contagem de linfócitos T CD4+	A Assintomática; Infecção aguda; Linfadenopatias generalizadas persistentes	B Sintomática (nem A nem B)	C Doença definidora de SIDA
$\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
200-499/ mm^3	A2	B2	C2
$< 200/\text{mm}^3$	A3	B3	C3

Quadro 1: Sistema de classificação para a infecção do VIH, segundo o CDC, em 1993. ⁽¹¹⁾

As manifestações clínicas da infecção aguda por VIH (ou síndrome retro-vírica aguda) podem ser inespecíficas, o que leva, muitas vezes, a um diagnóstico inconclusivo. ^(9;11;13)

A fase aguda da doença ocorre cerca de uma a seis semanas, após a transmissão do vírus, sendo o período de incubação, em média, três semanas. Clinicamente, pode manifestar-se como síndrome mononucleósica, autolimitada e com a duração de 10 a 15 dias, sendo a febre, faringite, linfadenopatias periféricas e exantema, os sintomas e sinais mais comuns. ^(9;11)

Outros quadros, a acompanhar a infecção aguda por VIH, têm sido descritos, tais como encefalite, meningite linfocitária benigna, neuropatia periférica ou síndrome de Guillain-Barré. ^(9;11)

A infecção aguda é acompanhada pelo desenvolvimento de anticorpos às proteínas do vírus, geralmente num período de duas a seis semanas, apesar de seroconversões, até três meses ou mais, já terem sido descritas. ^(9;11)

Após a infecção aguda, inicia-se um período, em média de 8-10 anos, de infecção crónica assintomática, que se sabe hoje corresponder, apenas, à latência clínica, uma vez que a replicação vírica persiste, observando-se assim, agravamento das alterações imunitárias. ⁽¹¹⁾

A duração deste período é, no entanto, muito heterogéneo, havendo indivíduos infetados, que podem desenvolver linfopenias T CD4+ extremas, com infeções oportunistas graves, em cerca de um ano, denominados *rapid progressors* e, por outro lado, existem indivíduos que permanecem assintomáticos e com linfócitos T CD4+ próximos dos níveis normais, após 15 anos, designados por *long term nonprogressors*. ⁽¹¹⁾

O tempo médio para a infeção por VIH progredir para SIDA é de 10 a 11 anos para as pessoas que não tomam ARV. Nas pessoas com uma carga viral de VIH muito elevada, a SIDA pode desenvolver-se mais precocemente (dentro de 5 anos após a infeção). Depois da infeção por VIH ter progredido para SIDA, existe um risco acrescido de morte que varia drasticamente de pessoa para pessoa.⁽¹⁰⁾

Epidemiologia

Três décadas após a referência dos primeiros casos de SIDA, cujo reconhecimento se atribui aos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em Atlanta, as pandemias do VIH e da SIDA constituem, mundialmente, um dos problemas dominantes de saúde pública.⁽⁴⁾

Inicialmente, a evolução epidemiológica desta doença era imprevisível e desconhecia-se até que ponto os mecanismos clássicos de controlo das doenças infecciosas modificariam os padrões epidemiológicos observados.⁽¹¹⁾

Hoje, com a informação obtida através dos sistemas de vigilância epidemiológica, considera-se que a pandemia VIH/SIDA afeta todas as regiões do mundo, constituindo um maior problema de saúde pública para o continente Africano e Asiático e, em vastas regiões, limita o desenvolvimento demográfico e económico.^(11;14)

A rápida expansão desta infeção traduz-se na necessidade permanente de atualização das estatísticas globais, a cargo da Organização Mundial da Saúde (OMS) e das Nações Unidas (UNSIDA). Em 30 anos desta pandemia, ocorreram mais de 65 milhões de casos de infeção por VIH e morreram cerca de 25 milhões de pessoas com SIDA. A nível mundial, mais de 40% dos casos de infeção ocorrem em jovens adultos entre os 15 e 24 anos, embora o peso da epidemia varie consideravelmente de acordo com as regiões e países.^(11;14)

Em 2011, 1.7 milhões de pessoas morreram devido a patologias relacionadas com SIDA, conferindo um declínio de 24% desde o pico de mortes em 2005.⁽¹⁴⁾

Reporta-se a 1983 a data do primeiro diagnóstico de infeção por VIH, notificado em Portugal. Em 31 de Dezembro de 2012, eram 42580 os casos notificados, 41% em estágio de SIDA. É importante sublinhar o decréscimo progressivo do número de casos notificados, a mudança na frequência relativa das categorias de transmissão do VIH (com frequência crescente da transmissão por via sexual) e, mesmo, alguma alteração nos escalões etários mais atingidos, com maior prevalência em grupos etários mais elevados.⁽¹⁵⁾

Diagnóstico

Na atualidade, existem dois pontos fundamentais que devem ser ponderados no diagnóstico da infeção por VIH: O primeiro consiste em verificar se o indivíduo se encontra infetado e o segundo coloca-se depois da confirmação da infeção e tem como objetivo a deteção da atividade de replicação do vírus.⁽¹¹⁾

Na grande maioria das infeções, o diagnóstico laboratorial efetua-se com recurso a testes de pesquisa de anticorpos específicos contra o VIH e que resultam da resposta imunitária do indivíduo infetado, perante os diferentes antígenos do vírus. No mercado, estão disponíveis

testes de elevada sensibilidade e especificidade, que permitem o diagnóstico laboratorial da infeção, de modo preciso e com elevada qualidade. ⁽¹¹⁾

Diagnóstico serológico

Os testes para pesquisa de anticorpos também se denominam testes de rastreio. Os anticorpos produzem-se algumas semanas após a infeção e designa-se por seroconversão a presença dos anticorpos anti-VIH no indivíduo infetado. O tempo que decorre desde o contágio até à seroconversão é variável de pessoa para pessoa, dependendo da estirpe do vírus que infeta, do inóculo, da via de transmissão e das características do teste utilizado para a pesquisa do anticorpo, sendo a sensibilidade do ensaio um parâmetro importante a considerar. ⁽¹¹⁾

✓ Testes imunoenzimáticos para o rastreio de anticorpos

Nos primeiros testes de rastreio de anticorpos, baseados em lizado vírico purificado – testes de primeira geração – a seroconversão era detetada, em média 45-56 dias depois da infeção e o período de janela era inferior a 20 semanas. ^(11;16)

Presentemente, os testes de rastreio de terceira geração baseiam-se em péptidos sintéticos e antigénios recombinantes para VIH-1 e VIH-2, grupo O e têm a possibilidade de detetar anticorpos IgM ². Com a utilização destes, cerca de metade dos indivíduos infetados têm o anticorpo positivo após 21 dias da infeção. ^(11;16)

Os principais formatos, usados para rastreio do anticorpo anti-VIH, são o ensaio de ligação indireta, o ensaio por captura de anticorpo e o ensaio em *sandwich*, com duplo antigénio. Os ensaios de ligação indireta correspondem a testes de primeira geração (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* – ELISA) e os testes de segunda geração, baseados em antigénios recombinantes. ^(11;16)

✓ Testes rápidos

Os testes rápidos são ensaios que necessitam de equipamento reduzido e efetuam-se em menos de 30 minutos. Estes testes têm várias combinações de antigénios para VIH-1 e VIH-2, que se fixam a diversos materiais transportadores. A sua utilidade é considerável em diversos países Africanos com meios escassos, no que respeita a equipamentos, energia elétrica e recursos humanos e, também, em situações onde o resultado obtido no laboratório não esteja disponível de imediato. Os testes rápidos, submetidos a painéis de seroconversão, apresentam sensibilidade inferior em relação à maioria dos testes baseados em ELISA das gerações recentes. ⁽¹⁶⁾

✓ Testes combinados para anticorpos e antigénio p24

A nível mundial, existe a preocupação de obter um diagnóstico precoce da infeção por VIH e de reduzir a janela serológica. Desde o ano de 1997, várias companhias produzem testes combinados para a deteção simultânea, de anticorpos e antigénio p24, designados por testes de quarta geração. Como foi referido, os testes combinados, quando comparados com os testes de terceira geração, pela análise de painéis de seroconversão, reduzem o período de janela em cerca de, quatro a cinco dias. No entanto, em virtude de uma menor sensibilidade

do antígeno p24, os testes de quarta geração não devem ser utilizados como substitutos do teste de deteção do antígeno p24, para o diagnóstico precoce da infeção por VIH. ⁽¹⁶⁾

Infeções oportunistas

A replicação contínua do VIH resulta na diminuição progressiva do número de células, preferencialmente infetadas, os linfócitos T CD4+, tendo como consequência, a depressão progressiva da imunidade celular. Uma vez que a eficácia da imunidade celular é fundamental para o controlo da maioria das infeções (e neoplasias), a SIDA está, naturalmente, associada a infeções provocadas por organismos, que, em regra, não causam doença nos indivíduos imunocompetentes. ⁽¹¹⁾

Por outro lado, o facto de existir alterações nos linfócitos B e na imunidade humoral, faz com que haja maior incidência de infeções bacterianas recorrentes nos indivíduos infetados por VIH, mas que possa, também, ocorrer limitações no que diz respeito à interpretação dos resultados das serologias no diagnóstico de algumas infeções, como sejam a sífilis, a infeção por vírus citomegálico (VCM) ou a toxoplasmose. ⁽¹¹⁾

Várias infeções oportunistas e cancros são típicos no início da SIDA. Os primeiros sinais da infeção SIDA podem ser aftas, um crescimento excessivo do fungo leveduriforme *candida* na boca, na vagina ou no esófago. ⁽¹¹⁾

A pneumonia causada pelo parasita *Pneumocystis carinii* é uma afeção oportunista recorrente e frequente nos doentes com SIDA. A pneumonia proveniente deste protozoário costuma ser a primeira infeção oportunista grave que surge sendo a causa mais frequente de morte entre os infetados por VIH antes do aperfeiçoamento dos métodos para tratar e evitar esta afeção oportunista. ^(9;11;17)

A tuberculose é a patologia mais frequente e mortal nos afetados com o VIH, sendo difícil de tratar, uma vez que as espécies bacterianas que a produzem podem ser resistentes aos diferentes tipos de antibióticos. ^(9;11;17)

As infeções gastrointestinais também são frequentes nos portadores de SIDA. O *Cryptosporidium* é um parasita que pode ser adquirido através da água ou de alimentos contaminados, produzindo diarreia intensa, dor abdominal e perda de peso. ^(9;11;17)

A maioria dos infetados por VIH (50-70%) desenvolve linfadenopatia generalizada persistente (LGP). Trata-se de uma síndrome que consiste na presença de adenopatias em duas ou mais cadeias ganglionares periféricas e extra-inguinais, durante um período mínimo de três a seis meses. Os gânglios afetados são simétricos, móveis, de consistência normal e as cadeias ganglionares, mais envolvidas no processo, são as cervicais anteriores e posteriores, submaxilares, occipitais e axilares. ^(9;11;17)

O aumento da prevalência de determinados tipos de neoplasias, no contexto da infeção do VIH, foi observado desde os primeiros tempos da pandemia, e tem-se revelado como uma causa importante de mortalidade, de morbilidade e de redução da qualidade de vida dos indivíduos infetados. ⁽¹¹⁾

As neoplasias associadas à infeção VIH são consideradas “definidoras de SIDA” e “não definidoras de SIDA”. Entre as neoplasias “definidoras de SIDA” estão o sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin, linfoma primário do sistema nervoso central e carcinoma cervical invasivo. Entre as neoplasias “não definidoras de SIDA”, mas que se tornaram mais frequentes nesta população, encontram-se as neoplasias anogenitais, cancro do pulmão, carcinoma de células escamosas, melanoma, cancro de Merkel na pele, carcinoma de células escamosas de pescoço e cabeça, neoplasias testiculares, mieloma múltiplo e o cancro colo-retal. ⁽⁷⁾

Tratamento da infeção por VIH

Desde meados dos anos 80, os medicamentos antirretrovirais (ARV) têm sido utilizados no tratamento da SIDA. Os primeiros antirretrovirais permitiam benefícios temporários, em virtude da baixa eficácia na recuperação da capacidade imunológica e continham um efeito limitado sobre a redução da carga viral. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾

A partir de 1996, com o advento de novas classes de ARV – inibidores da protease e os inibidores de transcriptase reversa não nucleosídios – foi possível alcançar, mediante a terapia antirretroviral combinada (*Highly Active Antiretroviral Therapy* – HAART), êxitos significativos no tratamento de pessoas infetadas por VIH. Verificou-se, conseqüentemente, a diminuição relevante dos índices de morbilidade e mortalidade causados pela SIDA. ⁽¹⁸⁾

O principal objetivo da terapêutica antirretroviral (TARV) é retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar, tanto quanto possível, a imunidade, aumentando o tempo e a qualidade de vida da pessoa infetada. ⁽²¹⁾

Porém, a evolução natural da infeção por VIH caracteriza-se por uma intensa e contínua replicação viral de diversos compartimentos celulares e anatómicos, que resulta, principalmente, na destruição e/ou disfunção dos linfócitos T. ⁽⁷⁾

Objetivos do tratamento antirretroviral (TARV) ^(7;21)

- ✓ Reduzir ao máximo e durante o maior tempo possível a carga viral (diminuindo a replicação do vírus), de forma a retardar a progressão da doença.
- ✓ Restaurar e/ou preservar, na medida do possível, a função imunológica.
- ✓ Prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida da pessoa infetada.
- ✓ Diminuir a morbilidade e a mortalidade relacionadas com a infeção VIH.
- ✓ Reduzir a transmissão viral.
- ✓ Dar novo alento às comunidades transformando a infeção por VIH numa doença de carácter evolutivo crónico potencialmente “controlável”.

A TARV não é uma emergência e só deve ser iniciada quando as devidas avaliações clínicas e laboratoriais forem realizadas, determinando, dessa forma, o grau de imunodeficiência existente e o risco de progressão da doença. ⁽⁷⁾

A *International SIDA Society-USA* recomenda que os doentes comecem a tomar medicamentos ARV antes da contagem de CD4 diminuir abaixo das 350 células por milímetro cúbico de sangue. Embora não seja possível eliminar completamente o vírus do organismo, o objetivo do

tratamento consiste em evitar que o vírus se reproduza. Isto pode ser observado quando a determinação da carga viral não consegue detetar o vírus na circulação sanguínea (o vírus nunca desaparece, mas fica em níveis muito baixos). ^(7;22)

Quando o vírus não se está a reproduzir rapidamente, é menos provável que mate os linfócitos CD4. À medida que a contagem de linfócitos CD4 aumenta, o sistema imunitário recupera força. Atualmente existem mais de 20 medicamentos ARV disponíveis nos Estados Unidos da América e em Portugal. ⁽¹⁰⁾

As vantagens e as desvantagens de se iniciar de imediato o tratamento ou protelar-se para mais tarde devem ser cuidadosamente ponderadas pelo médico e pelo doente, no plano individual. No entanto, a disponibilização de ARV cada vez mais vantajosos, com maior tolerância e mais eficazes, sugerem que a TARV deva iniciada de imediato. ^(9;22)

Em todos os indivíduos portadores de SIDA ou com manifestações clínicas graves associadas à infeção por VIH, independentemente da contagem de linfócitos T CD4+, ou nos assintomáticos com linfócitos T CD4+ <200 céls/ μ l, a TARV deve iniciar-se o mais rápido possível. (quadro 2). ^(7;9;22)

Na infeção aguda por VIH, 40-90% dos infetados referem alguns sintomas relacionados com a síndrome, podendo ser candidatos à TARV nesta altura. Porém, muitas vezes, a infeção primária não é reconhecida, dado que os sintomas são idênticos a uma simples constipação ou outras doenças infecciosas benignas e, por outro lado, a infeção pode ser assintomática. ⁽⁹⁾

Categoria clínica	Contagem T-CD4+	Carga viral	Recomendação
Sintomático	Qualquer valor	Indiferente	Tratar
Assintomático	< 200 / m^3	Indiferente	Tratar
Assintomático	200-350/ mm^3	Qualquer valor	Considerar tratamento
Assintomático	> 350/ mm^3	>30000 > 55.000	Tratar
Assintomático	> 350/ mm^3	<30000 <55.000	Adiar o tratamento

Quadro 2: Indicações para o início da terapêutica antirretroviral. ⁽⁹⁾

A TARV quando prescrita à grávida, deve ser a mesma indicada para os casos de infeção por VIH na mulher, em geral. Porém, o impacto da TARV, utilizada na grávida, sobre o feto é, ainda, desconhecido. Nas mulheres, que estejam no primeiro trimestre de gestação, e que, ainda, não tenham iniciado a TARV, esta deve ser protelada para as 10-12 semanas, dado que naquele período de organogénese o embrião é mais suscetível ao potencial efeito teratogénico de alguns ARV. ^(11,22)

Porém face a determinados parâmetros clínicos, víricos e imunitários é possível considerar o início da terapêutica em qualquer fase gestacional. Porém, as náuseas e os vômitos, comuns na fase inicial da gravidez, podem afetar a absorção adequada da medicação, limitando, assim, a sua eficácia.^(11,22)

O início ou a modificação da TARV deve ser orientado pela monitorização da carga vírica ARN-VIH e da contagem dos linfócitos T CD4+, para além da avaliação do estado clínico do infetado. A determinação da carga vírica ARN-VIH, utilizando métodos quantitativos, deve ser obtida na altura do diagnóstico e, posteriormente, de três em três ou de quatro em quatro meses, nos indivíduos não tratados, o mesmo acontecendo relativamente à contagem dos linfócitos T CD4+.⁽¹¹⁾

Quando se decide iniciar a TARV, aconselha-se a avaliação dos níveis de ARN-VIH, imediatamente, duas a oito semanas depois, dado que, com a utilização de um regime de combinação de fármacos potente, na maioria dos indivíduos aderentes, verifica-se acentuada diminuição da carga vírica, naquele intervalo de tempo, permitindo, deste modo, estimar a eficácia inicial do tratamento.⁽¹¹⁾

A carga vírica continua a diminuir ao longo do tempo, tornando-se indetetável (< 50 cópias de ARN/ml), na maioria dos casos, pelas 16-24 semanas. O decréscimo da carga vírica, até níveis indetetáveis, depende de vários fatores, tais como o valor inicial dos linfócitos T CD4+, a carga vírica inicial, a potência do regime terapêutico, a adesão, a prévia exposição aos ARV e, ainda, a presença de infeções oportunistas.⁽¹¹⁾

Farmacologia dos antirretrovirais

A heterogeneidade na resposta à terapia com antirretrovirais (TARV) tem sido atribuída à existência discrepâncias do foro vírico, imunitário, comportamental e farmacológico dos indivíduos.⁽¹¹⁾

Pacientes que recebem a mesma dose de ARV podem não apresentar a mesma concentração sistémica ou intracelular, devido à variabilidade interindividual na absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco.⁽¹¹⁾

Dados farmacológicos e clínicos demonstram a existência de relação entre a concentração do fármaco e o seu efeito ARV. Assim, pode afirmar-se que a variabilidade das concentrações de um fármaco, no organismo, contribui para a variação do efeito ARV.⁽¹¹⁾

Um princípio geral da farmacologia exprime que a intensidade e duração do efeito de um fármaco estão relacionados com a dose administrada e/ou com a concentração desse mesmo fármaco no organismo. Em determinados fármacos, como no caso de alguns antirretrovirais, pode não se conseguir demonstrar uma relação entre dose/efeito, mas quando se avalia a concentração do fármaco no organismo e o seu efeito, rapidamente se comprova uma relação entre estas variáveis.⁽¹¹⁾

Características farmacológicas desejáveis para os antirretrovirais ⁽¹¹⁾

- Completa supressão da replicação de VIH a concentrações realizáveis in vivo;
- Elevada biodisponibilidade oral;
- Extensa distribuição nos fluidos e tecidos, incluindo sistema nervoso central;
- Longo tempo de semivida de eliminação;
- Baixo potencial para interações fármaco-alimento e fármaco-fármaco;
- Correlações dose/concentração/efeito previsíveis;
- Potencial efeito sinérgico com outros antirretrovirais;
- Excelente segurança, de longa duração e tolerabilidade;
- Pequena variabilidade farmacocinética intra e interindividual;

Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (TARV)

A decisão do médico em relação ao esquema ARV inicial deve ter em consideração alguns fatores tais como: ⁽⁷⁾

- ✓ Potencial de adesão ao regime prescrito;
- ✓ Potência e toxicidade imediata e em longo prazo;
- ✓ Presença de co-morbilidades;
- ✓ Uso concomitante de outros medicamentos;
- ✓ Adequação do esquema à rotina da vida do paciente;
- ✓ Interação com a alimentação;
- ✓ Custo dos medicamentos;

Para o tratamento da infeção por VIH estão disponíveis quatro classes de medicamentos, que actuam em diferentes fases do ciclo de vida do vírus, isto é: ⁽¹¹⁾

- 1- Dentro da célula
 - ✓ Inibidores da transcriptase reversa (TR): análogos nucleósidos (ITRN), análogos não-nucleósidos (ITRNN) e análogos nucleótidos (ITRtN).
 - ✓ Inibidores da protease (IP).
 - ✓ Inibidores da integrase (IIN).
- 2- À entrada da célula
 - ✓ Inibidores de entrada (IE), dos quais, estão aprovados o inibidor da fusão (a enfuvirtida [T20]) e o bloqueador do CCR5 (o maraviroc).

ITRN	ITRtN	ITRNN	IP
3TC- lamiduvina	TDF- tenofovir	EFV- efavirenz	RTV- ritonavir
ABC- abacavir		NVP- nevirapina	SQV- saquinavir
AZT- zidovudina			DRV- darunavir
d4T- estavudina			ATV- atazanavir
FTC- emtricitabina			LPV - lopinavir
Co-formulações dos fármacos ITRN e ITRtN ABC + 3TC – <u>kivexa</u> ABC + AZT + 3TC – <u>trizivir</u> AZT + 3TC – <u>combivir</u> TDF + FTC - <u>truvada</u>			
Quadro 3: Antirretrovirais aprovados pela <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) para o tratamento do VIH. ⁽²¹⁾			

Inibidores de transcriptase reversa análogos nucleósidos (ITRN)

Recomendado

O tenofovir (TDF) e o emtricitabina (FTC) estão disponíveis em doses fixas uma vez por dia, sem restrições alimentares. O tenofovir (TDF) é bem tolerado, mas tem sido associado a lesão renal, com aumento da sua incidência aquando sua administração a longo prazo e com a utilização combinada com um inibidor de protease (IP). No entanto, o TDF é considerado o elemento primordial dos ITRN a incluir num esquema terapêutico. ^(6;7;11;22)

Emtricitabina (FTC) é semelhante à lamivudina (3TC) no mecanismo de ação, potência, toxicidade, e padrões de resistência, podendo, no entanto, desencadear o aparecimento de acidose láctica com esteatose hepática. ^(6;7;11;22)

A co-formulação abacavir (ABC) e lamivudina (3TC) oferece uma dose diária de administração, sem restrição alimentar, e tem uma toxicidade mínima. Deve ser realizada triagem para HLA-B*5701, reduzindo o risco de reação de hipersensibilidade ao abacavir (ABC), podendo esta ser fatal. ^(6;7;11;22)

Alternativo

A co-formulação zidovudina (AZT) e lamivudina (3TC) devem ser usadas duas vezes por dia. O zidovudina (AZT) geralmente provoca náuseas, dores de cabeça, anemia, neutropenia e lipoatrofia periférica persistente. A sua co-formulação (combivir) deve ser administrada em pacientes impossibilitados de usar abacavir (ABC) ou tenofovir (TDF). ^(6;7;11;22)

Inibidores da transcriptase reversa análogos não-nucleósidos (ITRNN)

Nevirapina (NVP) e efavirenz (EFV) estão disponíveis como uma única pílula para administração uma vez ao dia, sendo que o efavirenz (EFV) está disponível em co-formulação com tenofovir (TDF) e emtricitabina (FTC).^(6;7;11;22)

Recomendado

Efavirenz (EFV) é usado uma vez por dia, de preferência sem alimentos. As reações referidas, com maior frequência, são, sem dúvida, as alterações de comportamento (20-40%), insónias, tonturas, tremores, ataxia e mesmo perturbações de personalidade, com agressividade, delírio, ideação suicida e de perseguição. O efavirenz (EFV) pode causar erupção cutânea, que geralmente se resolve com tratamento contínuo.^(6;7;11;22)

Alternativo

A nevirapina (NVP) está agora disponível em uma formulação de 400 mg uma vez ao dia. O efeito adverso mais comum é a erupção cutânea tendo geralmente, maior gravidade em relação ao efavirenz (EFV). A hepatotoxicidade grave ocorre ocasionalmente com a utilização inicial deste ARV.^(6;7;11;22)

Inibidores da Protease

Os inibidores de protease (IP) são utilizados em combinação com 2 NRTIs, como parte do esquema ART inicial. A biodisponibilidade de IPs requer a coadministração com uma droga como por exemplo, o ritonavir (RTV) que aumenta ou "reforça" os níveis de IP, através da inibição de uma enzima.^(6;7;11;22)

Os IPs estão associados a náuseas leves a moderadas, diarreia e dislipidemia. Todos os IPs podem estar associados a anomalias cardíacas.^(6;7;11;22)

Recomendado

O ARV atazanavir (ATV) potenciado com ritonavir (RTV) é usado no esquema de terapia inicial uma vez por dia. Atazanavir (ATV) requer absorção da acidez gástrica e deve ser administrado juntamente com as refeições, e com prevenção de inibidor de bomba de prótons. Atazanavir (ATV) pode ser associado com nefrolitíase.^(6;7;11;22)

Darunavir (DRV) potenciado com ritonavir (RTV) é utilizado uma vez por dia em regimes iniciais e deve ser tomado com a refeição para melhorar a biodisponibilidade. Darunavir (DRV) pode produzir efeitos adversos do foro gastrointestinal como náuseas, vômitos e diarreia. Está provado que este ARV é ativo contra algumas estirpes resistentes aos IPs disponíveis no mercado.^(6;7;11;22)

Alternativo

Lopinavir (LPV) está disponível apenas como em dose combinada com ritonavir (RTV). Este ARV causa mais regularmente efeitos adversos gastrointestinais do que outros IPs.^(6;7;11;22)

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três ARV: dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN) ou a um inibidor da protease (IP).⁽²¹⁻²²⁾

Perante os resultados de equivalência dos esquemas com 2 ITRN + ITRNN em relação aos esquemas com 2 ITRN + IP/r, e por vantagens potenciais no manuseamento antirretroviral, foi definido prescrever esquemas com ITRNN como primeira opção e esquemas com IP com reforço farmacológico do ritonavir (IP/r), como alternativos para o início TARV em pacientes virgens de tratamento (naïve).⁽²¹⁻²²⁾

Além disso, esquemas que utilizam 2 ITRN + ITRNN são, em geral, de posologia mais simples, o que provavelmente facilita a adesão ao tratamento. Adicionalmente, a longa meia-vida do efavirenz pode permitir uma maior flexibilidade no horário de administração, embora possa existir maior risco de falha quando ocorrem perdas de doses.^(7;21)

No quadro seguinte encontram-se descritos os regimes preferenciais considerados como a escolha mais eficaz no tratamento, pois apresentam elevada potência virológica, reduzido risco de toxicidade e/ou maior comodidade de dosagem.⁽²¹⁾

ITRNN	ITRtN
EFV - efavirenz	TDF/FTC (tenofovir) ou ABC/3TC (kivexa)
NVP- nevirapina	TDF/FTC
IP	
ATV – atazanavir	TDF/FTC ou ABC/3TC
DRV – darunavir	

Quadro 4: Início do tratamento antirretroviral (TARV) em doentes adultos e jovens com infecção crônica pelo VIH: regimes preferências.⁽²¹⁾

A seleção do esquema terapêutico deve ser individualizada em função das co-morbilidades (tuberculose, doença hepática, psiquiátrica, cardiovascular, doença auditiva, gravidez) capacidade de adesão, número de comprimidos, frequência das tomas, conveniência, tolerância e facilidade de toma pelo doente, interações medicamentosas, toxicidade, possibilidade de gravidez, e ainda os resultados dos testes de resistência genotípicas e taxa de linfócitos TCD4.⁽⁹⁾

Adesão à terapêutica

Está bem estabelecido na literatura que a supressão viral é essencial para a longa efetividade da TARV e que a supressão parcial leva à falha virológica mais precoce e à emergência de resistência viral. Portanto, com a potência atual da TARV, a adesão torna-se uma das mais importantes variáveis que interferem na efetividade do primeiro esquema ARV.⁽⁷⁾

A importância da adesão à terapêutica na infecção VIH/SIDA foi reconhecida na 12ª Conferência Mundial em Genebra. Assim, ao desafio de tratar esta infecção acresceram duas questões: Qual

o nível de adesão à terapêutica necessário para o sucesso terapêutico? Qual o nível de adesão estimado para os doentes em terapêutica?⁽⁷⁾

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu adesão à terapêutica como “a extensão em que o comportamento de um indivíduo, para a utilização de medicamentos, cuidados de saúde, alimentação e estilos de vida, está de acordo com as recomendações de um profissional de saúde com as quais concorda”.⁽²⁵⁾

Os fatores que influenciam a adesão ao tratamento são variados e podem estar relacionados com diferentes aspetos, tais como:

- ✓ O tratamento: eficácia do regime prescrito, efeitos adversos, posologias incompatíveis com as atividades diárias do paciente, elevado número de comprimidos, interações medicamentosas, perda de motivação no decorrer do tempo ou necessidade de restrição alimentar.⁽⁷⁾
- ✓ A pessoa que vive com VIH: as percepções e interesse do paciente sobre seu tratamento e doença, desconhecimento da importância do tratamento, dificuldade em compreender a prescrição, falta de informação sobre as consequências da má adesão, presença de sequelas de manifestações oportunistas (principalmente neurológicas), condições materiais de vida, presença eventual de depressão, entre outros fatores.⁽⁷⁾
- ✓ A organização do serviço/equipa de saúde: horário de consultas e dispensa de medicamentos inflexíveis e não adaptados à rotina do utilizador, barreiras de acesso ao serviço, ausência de atividades direcionadas à adesão, falta de vínculo entre utilizador e equipa de saúde: a discriminação a algumas populações, entre outros, também dificulta a adesão ao tratamento.⁽⁷⁾

Apesar do sucesso inquestionável da TARV, as limitações que abrange persistem. A efetividade da TARV é dependente de uma estreita adesão do regime prescrito, uma vez que o uso irregular ou em doses insuficientes pode propiciar o desenvolvimento da resistência ao vírus VIH. As consequências da fraca adesão incluem limitações terapêuticas para o paciente e ameaça para a saúde pública, diante da possibilidade de transmissão de vírus multirresistentes.⁽⁸⁾

Na terapia combinada é necessário atingir alta proporção de uso dos medicamentos indicados (90%-100%) para suprimir a replicação viral. Os atuais esquemas terapêuticos são complexos, de difícil adesão e associados a reações adversas e interações medicamentosas. A não adesão é a causa mais comum de falha no tratamento e é a principal variável na qual os serviços de saúde podem interferir para aumentar a efetividade da medicação prescrita.⁽⁸⁾

Os poucos estudos encontrados na literatura apontam para um paradoxo: o aumento da adesão à terapêutica (isto é, o investimento na possibilidade de aumento da sobrevida) pode definir pior qualidade de vida global. O aumento da sobrevida devido à evolução do estado crónico da doença pode não implicar a melhoria da qualidade de vida do paciente, contando que a maior adesão pode aumentar os efeitos colaterais das medicações.⁽⁸⁾

Deste modo, outro aspeto a ser considerado ao longo do processo terapêutico do VIH/SIDA é a qualidade de vida dos pacientes e é um dos aspetos subjetivos mais utilizados na avaliação do impacto das doenças de carácter crónico, podendo ser usado como parâmetro para a tomada de decisões quanto aos tratamentos e aprovação de novos regimes terapêuticos.⁽⁸⁾

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o conceito de qualidade de vida é definido como: “a perceção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e do sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Não apenas a saúde, representada pelos domínios físicos e funcionais, é importante para se entender a qualidade de vida do sujeito diante da situação de doença, mas outros domínios que se referem a aspetos sociais e emocionais são de igual valor.⁽⁸⁾

Resistência aos antirretrovirais

Os objetivos da TARV são a supressão máxima da replicação vírica, a restauração e/ou preservação da função imune, a melhoria da qualidade de vida do indivíduo e a redução da morbilidade e da mortalidade relacionadas com a infeção por VIH. Estes objetivos são atingidos, quando a carga vírica (número de moléculas de ARN vírico), no plasma, se torna indetetável (<50 cópias/μl, com os métodos padronizados, atualmente disponíveis), existindo menor possibilidade de ocorrer resistência à TARV.⁽¹¹⁾

Quando não é possível suprimir completamente o vírus, a replicação vírica irá conduzir, inevitavelmente, à seleção de variantes resistentes ao vírus. O facto de não existir supressão completa pode advir de vários mecanismos, tais como má adesão à terapêutica (com tomas irregulares ou auto-suspensões), toxicidade, que obriga à sua interrupção, limitada potência do regime terapêutico escolhido, má absorção entérica ou, ainda, interações medicamentosas. Estas interações medicamentosas conduzem à redução dos níveis plasmáticos e/ou intracelulares dos ARVs, para além da eliminação demasiado rápida ou metabolização alterada ou, ainda, mecanismos da membrana celular que retiram os fármacos da célula, impedindo o seu acesso ao vírus.^(11;27;28)

Isoladamente, ou mais frequentemente em conjunto, estes fatores contribuem para os insucessos terapêuticos que são expressos pelo reaparecimento de carga vírica detetável no plasma, após um período de supressão.^(11;27;28)

Independentemente do fator que está na base do insucesso terapêutico, a resistência a um ou mais fármacos do regime ARV instituído acaba por ocorrer, na maioria dos casos, constituindo como a principal – mas não a única – causa desse mesmo insucesso. A resistência do VIH aos ARVs é o produto da alta taxa de replicação e mutação deste vírus.⁽¹¹⁾

Felizmente, os estudos mais recentes são unânimes em confirmar que a resistência aos ARVs tem vindo a decrescer, significativamente, desde 2000, quer considerando a incidência (a percentagem de indivíduos onde se detectam vírus resistentes pela primeira vez) ou a prevalência (percentagem de casos acumulados).⁽¹¹⁾

Esta descida, no número de casos de resistência ARV, inverte por completo a tendência dos anos anteriores a 2000, onde a fraca potência e grande complexidade dos regimes, a utilização

de regimes terapêuticos subóptimos e o recurso à monoterapia sequencial fez disparar o número de casos de resistência farmacológica.⁽¹¹⁾

O elevado número de portadores de variantes víricas em circulação, resistentes a uma ou mais classes de fármacos, justificou fundadas preocupações de que se estaria a verificar novas infeções com vírus resistentes. Essa preocupação, pelas graves consequências para a saúde pública que encerram, levou à realização de múltiplos estudos em diversos países, que quantificaram a transmissão de variantes resistentes entre 2 e 33%, consoante a localização geográfica, tipo de doente estudado e tempo decorrido após a infeção.^(11;27)

Mecanismos de resistência aos antirretrovirais

As mutações genéticas do VIH podem ser classificadas como major, minor ou, ainda, como polimorfismos naturais.⁽¹¹⁾

As primeiras alteram a ligação de um fármaco ao seu alvo específico, resultando no aumento constante da quantidade de fármaco necessário para inibir a enzima-alvo (protease, transcriptase reversa, integrase) ou para bloquear a entrada do vírus na célula (inibidores de fusão, inibidores de entrada).⁽¹¹⁾

As mutações minor são incapazes, na ausência de mutações major, de conferir resistência a um fármaco, mas, quando aquelas ocorrem, contribuem para reconstituir a capacidade replicativa do vírus, afetada em maior ou menor grau pela alteração genómica major.

Finalmente, os polimorfismos naturais, consistindo em variantes genéticas, sem impacto significativo na replicação vírica, ocorrem, com frequência, em indivíduos não submetidos a qualquer terapêutica.⁽¹¹⁾

Para a deteção de resistência aos ARVs, são utilizados dois tipos de testes, os genotípicos e os fenotípicos. Os primeiros identificam a presença de mutações relacionadas com a resistência a um determinado ARV, sendo, portanto, uma medida indireta da ação potencial de um fármaco.^(7;11)

Os testes fenotípicos medem a concentração de um fármaco necessária para inibir em 50% (IC50) ou em 90% (IC90) a replicação vírica, em culturas *in vitro*, constituindo, assim, uma medida direta da resistência de VIH a um ou mais ARVs. Este facto confere-lhe algumas vantagens aparentes sobre os testes genotípicos, ou seja, quantifica a resistência e avalia a resistência cruzada entre fármacos da mesma classe.^(7;11)

Toxicidade aos antirretrovirais

O aumento da complexidade dos atuais regimes da TARV, proporcionam ganhos indiscutíveis em relação à diminuição de doenças defenidoras de SIDA, à redução da assistência médica em regime de internamento hospitalar e à redução da mortalidade.⁽¹¹⁾

Estudos clínicos e epidemiológicos sugerem diferenças não apenas relacionadas com a eficácia e durabilidade do efeito ARV, mas também com a desigual suscetibilidade aos efeitos adversos nos infetados por VIH.⁽¹¹⁾

Os efeitos colaterais dos ARVs são frequentes, sendo responsáveis pela má adesão ao tratamento, por prescrições de combinações de fármacos considerados subótimos, por interrupções frequentes e irregulares dos tratamentos em curso e pela redução acentuada da qualidade de vida dos pacientes.⁽¹¹⁾

O tratamento com os inibidores da transcriptase reversa análogos nucleósidos (ITRN) é relativamente seguro, embora os seus efeitos tóxicos se manifestem, após tratamento prolongado (alguns meses), ao nível de múltiplos órgãos, nomeadamente, medula óssea, músculos estriados, coração, nervos periféricos, pâncreas e fígado.⁽¹¹⁾

Atualmente, os dados disponíveis sugerem que o mecanismo fisiopatológico, relacionado com estas diferentes manifestações colaterais multi-orgânicas, é consequência da toxicidade mitocondrial induzida pelos ITRN. Em alguns casos, a suspensão dos fármacos contribui para a reversão destas manifestações de toxicidade; em outros, a toxicidade persiste apesar da suspensão do(s) fármaco(s), podendo, ocasionalmente, evoluir para complicações mortais.⁽¹¹⁾

A inexistência de uma definição consensual para as alterações da distribuição de gordura corporal, referidas como “síndrome de lipodistrofia” ou “síndrome pseudo-Cushing”, e os critérios de diagnóstico pouco sensíveis, inespecíficos e imprecisos refletem o incorreto conhecimento sobre a patogénese daquela entidade.^(7;11)

Embora a síndrome de lipodistrofia estivesse, inicialmente, muito associada aos inibidores de protease (IPs), ela tem sido descrita quer associada à terapêutica com ITRN, quer naqueles não previamente submetidos a qualquer TARV.^(7;11)

Clinicamente, a síndrome de lipodistrofia caracteriza-se por obesidade do tipo central, com redistribuição da gordura corporal, que se manifesta através de acumulação de gordura dorso-cervical, visceral e depleção da gordura subcutânea nos membros e na face. A hipertrigliceridemia, a hipercolesterolemia e a hiperglicemia são as alterações laboratoriais que muitas vezes (mas não sempre) acompanham esta patologia.^(7;11)

Diariamente aumentam as interações entre os múltiplos fármacos prescritos aos portadores do vírus, ultrapassando, muitas vezes, a capacidade dos clínicos de as conhecerem, de imediato, na sua globalidade.⁽¹¹⁾

A identificação das interações medicamentosas por parte do médico, excluindo a má adesão ao tratamento, exige um elevado grau de suspeição clínica em todos os infetados por VIH, que se encontrem em tratamento, e que apresentem aumento do valor da carga vírica ou que apresentem sinais clínicos sugestivos de progressão da infeção.⁽¹¹⁾

É essencial que tanto os clínicos, como os pacientes estejam, corretamente, informados sobre as implicações da toxicidade e das interações entre os fármacos, de modo a ser possível escolher, em cada momento, combinações terapêuticas potentes, seguras e adequadas ao perfil do doente.⁽¹¹⁾

Efeitos adversos da TARV

Nos dias de hoje, o VIH/SIDA transformou-se numa patologia crónica, graças aos avanços da TARV, surgindo a necessidade de encontrar metodologias de tratamento para enfrentar algumas das comorbilidades que afetam estes doentes. ^(26;29)

A TARV pode ter uma ampla gama de efeitos adversos sobre o corpo humano. Os efeitos adversos ligeiros que ocorrem no início da maioria dos esquemas ARV incluem efeitos gastrointestinais, como náuseas, distensão abdominal e diarreia, que pode ser transitória ou pode persistir por toda a terapia. Outros incómodos comuns são a fadiga e dor de cabeça. ^(26;29)

Verificou-se que os doentes infetados têm um risco acrescido de desenvolver doenças renais, ósseas e hepáticas, embora as razões destas patologias não estejam totalmente clarificadas, admite-se que alguns fármacos possam precipitar a ocorrência destas situações. ^(26;29)

No que diz respeito aos efeitos adversos mais graves destacam-se: a acidose láctica, esteatose hepática, hiperlactatemia, hepatotoxicidade, hiperglicemia, gordura mal distribuída, hiperlipidemia, distúrbios hemorrágicos, osteoporose e erupção cutânea. ^(26;29)

A longo prazo existe preocupação em relação à morbilidade cardiovascular em pacientes que têm aumento dos níveis séricos de lipídios, intolerância à glicose e alterações na distribuição da gordura corporal, no entanto este risco não está bem definido. ^(26;29)

Regra geral, verifica-se que os benefícios da terapia antirretroviral utilizada de acordo com as orientações publicadas superam o risco de doença cardiovascular associado com à exposição prolongada. ^(26;29)

Osteoporose

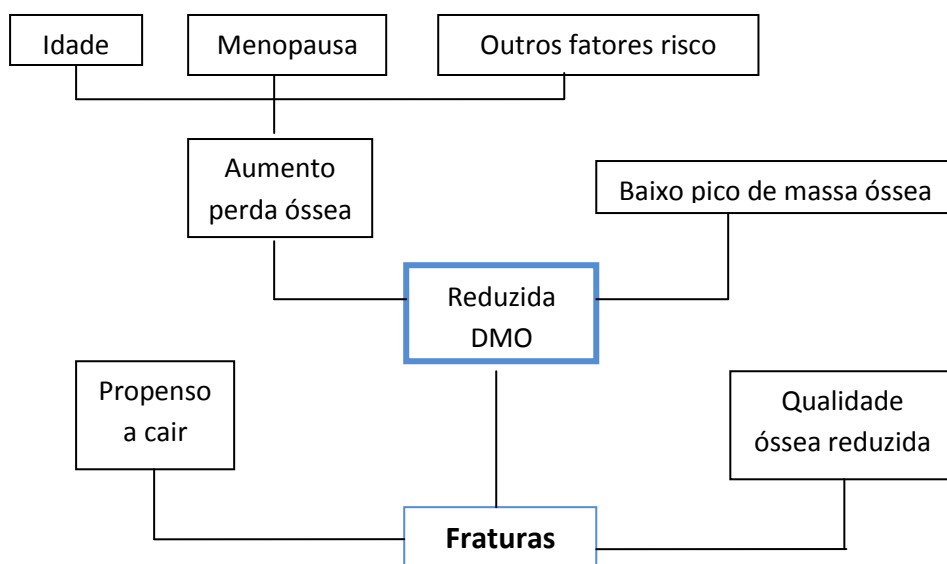
Segundo a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1994, osteoporose é “uma desordem esquelética caracterizada pela redução da massa óssea com alterações da microarquitetura do tecido ósseo levando à diminuição da resistência óssea e ao aumento da suscetibilidade a fraturas”.⁽¹³⁾

A terminologia associada à osteoporose foi desenvolvida no século XIX por patologistas alemães para distinguir osteoporose, osteomalácia e osteíte fibrosa quística. Mais tarde, Fuller (1941) e os seus colegas definiram patologicamente a osteoporose como uma condição onde existe falta de tecido ósseo mas onde o tecido remanescente está completamente saudável.⁽¹⁸⁾

Porém, nem sempre a confirmação do diagnóstico da osteoporose foi evidente, tendo sido considerada durante muito tempo como uma consequência do envelhecimento. Este diagnóstico requeria a ocorrência de, pelo menos, uma fratura de impacto reduzido em partes específicas do esqueleto. Aquando a introdução de medições precisas e não-invasivas da massa óssea, tornou-se possível conferir um diagnóstico precoce da osteoporose.^(30;31)

Osteoporose é uma patologia metabólica com maior prevalência entre as mulheres na pós-menopausa, mas também ocorre em homens ou mulheres com condições subjacentes ou fatores de risco associados à desmineralização óssea.^(9;30-31)

A consequência clínica da osteoporose são as fraturas. As fraturas típicas ocorrem no colo do fémur, nas vértebras e no punho, mas quando o esqueleto sofre de osteoporose outras fraturas também sucedem mais frequentemente. O risco de ter fratura osteoporótica ao longo da vida é muito elevado, variando entre 40% e 50% nas mulheres e é aproximadamente de 25% nos homens (esquema 1).^(9;30-31)



Esquema 1: Principais factores que conduzem às fraturas osteoporóticas.⁽⁹⁾

As fraturas osteoporóticas acarretam elevados custos para a sociedade, quer diretos, quer indiretos, uma vez que qualquer uma destas fraturas implica algum tempo de imobilização, perda da qualidade de vida, alguma incapacidade e, no caso das fraturas de colo do fêmur, elevada mortalidade nos primeiros três meses após a fratura. ^(9;30-31)

A nível epidemiológico a osteoporose levanta questões especiais, podendo considerar-se um problema grave de saúde pública. Por exemplo, nos EUA (Estados Unidos da América) afeta mais de 10 milhões de pessoas, estando previsto que, aproximadamente, 14 milhões de mulheres venham a sofrer osteoporose no ano de 2020. Mundialmente, este problema afeta aproximadamente 200 milhões de adultos com mais de 50 anos. ^(27;37)

A reduzida densidade mineral óssea (DMO) e o défice de vitamina D, são duas condições comuns nos portadores do VIH, contribuindo para o aumento da incidência de fraturas observadas nesta população. ⁽³¹⁾

Investigações conduzidas na última década confirmam que a osteopenia e/ou osteoporose é três vezes mais prevalente em pacientes com infeção por VIH do que na população em geral. Além disso, inúmeros casos de osteonecrose têm sido relatados em pacientes infetados por VIH e dados epidemiológicos recentes sugerem que estes podem ter maior risco de fraturas por fragilidade em comparação à população em geral, levantando preocupações sobre a gravidade dessas condições no futuro. ⁽³²⁻³³⁾

As causas da reduzida DMO em pacientes com VIH parece ser multi-fatorial e provavelmente representa uma complexa interação entre infeção por VIH, agravamentos dos fatores de risco para osteoporose tradicionais (consequência da infeção crónica), elevado consumo de tabaco e de álcool e reduzidos níveis de vitamina D (quadro 5). ^(35;37)

Fatores risco em pacientes com VIH	Fatores de risco na população em geral
Longa duração da infeção VIH	Menopausa
Baixo nível de CD4	Inatividade física
Idade avançada	Consumo elevado de álcool
Raça negra	Défices nutricionais
Género masculino	Hipogonadismo
Baixo índice de massa corporal	Corticosteróides
Tabaco	
Lipoatrofia	

Quadro 5: Factores risco para a osteoporose em pacientes infetados pelo VIH e na população em geral. ⁽³⁷⁾

Os dados avaliados em estudos experimentais sugerem que a infecção VIH por si e/ou o estado de ativação pró-inflamatória e imune associados, podem acelerar a perda densidade mineral óssea. As experiências *in vitro* têm demonstrado que as proteínas virais do VIH podem ter um efeito inibidor sobre a função dos osteoblastos e podem aumentar a atividade dos osteoclastos. ⁽³³⁾

Fisiopatologia óssea

Os ossos são constituídos por duas camadas, o osso cortical (osso compacto) que constitui a camada externa e o osso trabecular (osso esponjoso) que constitui a camada interna. ⁽³⁰⁾

O osso cortical envolve o trabecular e constitui aproximadamente 80% do esqueleto, sendo o responsável pela resistência às cargas mecânicas a que o esqueleto está sujeito. Este osso é poroso tendo uma composição idêntica ao trabecular, mas muito mais denso. O osso cortical é formado por um conjunto de unidades cilíndricas denominadas Sistemas de Havers, estando estes muito concentrados enquanto que, o osso trabecular é formado por dispersas Camadas de Havers rodeados por medula óssea. ^(30;36)

O tecido ósseo é altamente metabólico e encontra-se em constante processo de formação e remodelação. A remodelação óssea é um processo dinâmico, que resulta das atividades acopladas de reabsorção óssea pelos osteoclastos e de formação óssea pelos osteoblastos. O processo de formação óssea ou osteogénese decorre em três etapas: a produção de matriz orgânica extracelular ou osteóide; a mineralização da matriz com formação de osso e a remodelação óssea com reabsorção seguida da formação de novo osso. ^(30;36)

A atividade celular dos osteoblastos, osteócitos (ou osteoblastos maduros) e osteoclastos é fundamental neste processo. Os osteoblastos sintetizam os precursores do colagénio I, que constituem 90 a 95% da matriz orgânica do osso e os precursores moleculares da matriz óssea, regulando a sua mineralização. Algumas substâncias como hormonas e fatores de crescimento e outros estímulos como a atividade física, exercem efeitos no osso, atuando através dos osteoblastos. À medida que o processo de formação óssea progride, os osteoblastos preenchem as lacunas de reabsorção produzidas pelos osteoclastos, produzem osteóide e passam a denominar-se osteócitos. ^(30;36)

Na osteoporose existe desproporção entre as atividades osteoblástica e osteoclástica, com predomínio da última. Como o osso trabecular apresenta um maior metabolismo é também o mais suscetível a alterações da massa óssea. Sendo assim, na osteoporose o osso cortical afina-se gradualmente e os orifícios do osso trabecular tornam-se cada vez maiores e irregulares. Quando a estrutura interna do osso está comprometida, um traumatismo resultante de uma pequena queda ou mesmo do peso normal do corpo pode causar fraturas. ^(30;36)

Osteoporose Masculina

Embora a osteoporose seja uma doença classicamente associada ao género feminino, a verdade é que as fraturas osteoporóticas no homem constituem igualmente um grave problema de saúde pública. Embora a fisiopatologia e clínica da osteoporose do homem seja idêntica à da mulher, há algumas diferenças que interessa examinar. Com efeito, o pico da

massa óssea e o volume dos ossos são, no final do crescimento, maiores no género masculino e, por outro lado, a perda de massa óssea não se processa do mesmo modo em ambos os géneros.⁽³⁰⁾

Na mulher a perda de massa óssea é muito mais intensa, sobretudo nos primeiros anos após a menopausa. Esta diferença é evidente a nível do osso trabecular, uma vez que nas mulheres as trabéculas perdem-se, enquanto que no homem se adelgaçam.⁽³⁰⁾

No homem, a maior estatura, o maior peso e a maior força muscular, bem como a atividade física, em regra mais intensa, poderão também contribuir para a sua maior massa óssea. A osteoporose no homem ocorre devido ao facto da formação não compensar a reabsorção óssea. Esta alteração de formação parece advir da menor atividade proliferativa dos osteoblastos, condicionada pela redução da hormona de crescimento. A relevância dos estrogénios no controlo da remodelação óssea, também se pode estender ao homem.⁽³⁰⁾

A redução da massa óssea no homem está essencialmente relacionada com os níveis de estrogénios e não com os níveis de testosterona. Embora, isoladamente a testosterona tenha um efeito anabólico sobre o osso, o efeito combinado dos estrogénios sobre a reabsorção e formação do osso é determinante. Devido a este efeito modesto da testosterona, a perda de osso trabecular, com a idade, progride de uma forma linear, com o aparecimento de trabéculas mais delgadas. A osteoporose no homem está associada principalmente ao hipogonadismo, bem como aos hábitos alcoólicos e tabágicos.⁽³⁰⁾

Diagnóstico da Osteoporose

A osteoporose é a doença óssea metabólica mais comum, com uma vasta distribuição entre os idosos. As complicações relacionadas com a osteoporose, tais como fraturas vertebrais ou da anca, podem criar encargos sociais e económicos, tornando o diagnóstico precoce essencial para o tratamento oportuno e para a identificação de pacientes que estão em risco de fratura.^(30;37)

Várias modalidades de imagem têm sido desenvolvidas a fim de facilitar o diagnóstico precoce desta patologia. Além da radiografia convencional, a qual permite a avaliação qualitativa e semi-quantitativa da osteoporose, outras técnicas de imagem, tais como densitometria com emissão de raios X de dupla energia (DEXA) e tomografia computadorizada (TC), têm sido desenvolvidas para quantificar o teor mineral ósseo e avaliar a perda óssea.^(30;37)

Complicações resultantes desta patologia como fraturas são detetadas com maior facilidade através da morfometria, enquanto que a ecografia fornece informações importantes sobre as propriedades ósseas. Além disso, as novas tecnologias, tais como micro-TC e ressonância magnética (RM) de alta resolução tornam mais eficaz a avaliação da microarquitetura óssea.

Assim o diagnóstico imagiológico da osteoporose tem como finalidade identificar a presença de osteoporose e quantificar a massa mineral óssea através de métodos semi-quantitativos ou quantitativos.⁽³⁷⁾

Densitometria com emissão de raios X de dupla energia (DEXA)

A densitometria óssea radiológica (DEXA) surge como um avanço da Medicina na área da Radiologia, tendo sido apresentada comercialmente pela primeira vez em 1987, e tornando-se atualmente o método de diagnóstico mais utilizado para a medição da densidade mineral óssea.⁽³⁸⁾

No campo das Ciências Radiológicas desenvolveram-se equipamentos e métodos essencialmente não invasivos para determinar o conteúdo mineral do osso. Estas técnicas assentam nas diferenças de coeficiente de absorção linear para os raios X ou gama, entre o osso e os tecidos moles, permitindo avaliar a concentração de cálcio no esqueleto.⁽³⁸⁾

A medida da DEXA é definida como a quantidade de radiação absorvida pelo corpo ou segmento desejado, calculando a diferença entre a energia emitida pela fonte de radiação e a adquirida pelo detector de energia. O processo pelo qual a DEXA diferencia os tecidos corporais ocorre através da permuta dos fótons de energia pelos tecidos moles e osso de cada indivíduo, até atingir a outra extremidade, onde se localiza o detector. Tal processo baseia-se na diferente atenuação dos raios-X entre os tecidos moles e osso.^(31;38)

A partir da diferenciação de atenuação dos tecidos, é formada uma imagem dos contornos do corpo e dos tecidos. Em seguida, um software, que apresenta variações de acordo com o fabricante, quantifica e localiza os diferentes componentes corporais.^(31;38)

Interpretação da DEXA

Nos equipamentos utilizados, o feixe de raio-X é captado pelo detetor ou detetores, e, através das diferentes atenuações o computador efetua cálculos matemáticos, calculando assim, automaticamente: **BMC** (Bone Mineral Content), o conteúdo mineral ósseo expresso em gramas, da região anatômica avaliada; a **área** relativa às dimensões da referida região e expressa-se em cm^2 e a **DMO** (Bone Mineral Density), a densidade mineral óssea, expressa em $\text{gramas}/\text{cm}^2$. A DMO resulta da razão entre o BMC e a área. Na verdade, não é uma densidade volumétrica, mas uma densidade extrapolada de uma área. É este o parâmetro que tem mais utilidade para a quantificação da osteoporose.^(30;37;39)

A densidade mineral óssea (DMO) medida através da DEXA é comparada com uma curva de pessoas consideradas normais. Desta comparação derivam dois índices de extrema importância: o **Z-score** que compara o valor da DMO do paciente com o valor médio para pessoas da mesma idade e género, e o **T-score** que compara a DMO do paciente com um valor de pico médio para adultos jovens saudáveis do mesmo género. A diferença entre a pontuação do paciente e a norma é expressa em desvio padrão (DP) acima ou abaixo da média.^(30;37;39)

Dependendo do local do esqueleto, um declínio da DMO expressa em termos absolutos (g/cm^2) ou em desvio padrão (T-score ou Z-score) começa durante a idade adulta jovem, acelera em mulheres na menopausa, e continua a progredir em mulheres na pós-menopausa e homens de 50 anos ou mais.^(30;39)

Em termos de diagnóstico, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a seguinte classificação consoante as medições de DMO na coluna, fémur e antebraço (quadro 6):

Resultados	Interpretação
T-score	
> -1	Normal
Entre - 1 e - 2.5	Reduzida densidade óssea (osteopenia)
< - 2.5	Osteoporose
Z-score	
< - 2.0	Abaixo do esperado para a faixa etária
> - 2.5	Dentro do esperado para a faixa etária

Quadro 6: Classificação, segundo a OMS, de acordo com as medições de DMO e respectiva interpretação. ⁽³⁹⁾

Princípios de Funcionamento e Formação de Imagem

O princípio fundamental dos equipamentos é a medição da transmissão de raio-X de duas energias fotônicas diferentes através do organismo. Isto permite quantificar a massa de dois tipos de tecido, osso e partes moles. ⁽³⁰⁾

Em relação ao funcionamento dos equipamentos de “Feixe em Lápis” são os mais antigos e os mais utilizados. Nestes aparelhos a emissão de raio-X é em forma de “Lápis” para um único detector. A emissão de raio-X permuta entre duas energias distintas (melhorando desta forma a diferenciação do osso e das diferentes densidades de tecidos moles). ⁽³⁰⁾

Dependendo do fabricante, há duas formas possíveis de obter uma emissão de raio-X duo-energética. Uma das formas é a alternância consecutiva da emissão de feixes de raio-X de 70 e 140 kV, mas como existem flutuações de energia devido a esta comutação, é feita uma calibração colocando um disco de calibração no local da emissão de raio-X. Uma outra forma de obter uma emissão de raio-X duo-energética, consiste na emissão constante de raio-X mono-energético, procedendo-se à sua filtragem através de filtros com características específicas de absorção, obtendo-se assim emissão duo-energética. ⁽³⁰⁾

Nos equipamentos de “Feixe em Lápis” a ampola de raio-X, que se situa sob a mesa onde se deita o paciente, e o detector, localiza-se numa coluna que se desloca sobre o paciente, executando movimentos laterais sincronizados perfazendo uma linha de aquisição, movendo-se então longitudinalmente (1 pixel) para executar outra linha de aquisição anexa à anterior. ⁽³⁰⁾

Nos equipamentos de “Feixe em Leque” existem vários detectores na coluna que recebem a totalidade do feixe. Desta forma, uma linha de aquisição é adquirida de uma só vez sem movimentos laterais, executando o conjunto ampola – detectores apenas movimentos longitudinais. Com este tipo de equipamento a exposição é maior do que nos equipamentos com emissão de raio-X por “Feixe em Lápis”, mas a qualidade e fiabilidade do exame é superior. ⁽³⁰⁾

Constituição do Equipamento de DEXA

Todos os equipamentos de DEXA são constituídos por duas unidades fundamentais: um conjunto formado pela mesa, onde se posiciona o doente e na qual estão incorporadas a fonte de raio-X e o sistema de deteção que pode ser de um ou mais detetores, conforme se trate de um feixe de raio-X único ou em leque, que se movem sincronizadamente ao longo do paciente; uma unidade de processamento, arquivo, visualização e impressão de imagens, constituída por computador, monitor e impressora e existem ainda os acessórios, fantasmas e apoios de posicionamento.⁽³⁰⁾

Contribuição da DEXA para a Prevenção e Tratamento da Osteoporose

Apesar de existirem outros métodos de medição de massa óssea, a DEXA é presentemente a técnica mais disponível, apresentando vantagens importantes relativamente a outros métodos como maior rapidez (à custa de maior intensidade do feixe), menor dose de radiação (feixe de dimensões reduzidas) e melhor qualidade de imagem, permitindo a medição de todas as regiões do esqueleto. Como método que permite quantificar a densidade óssea, a DEXA torna-se extremamente vital no diagnóstico precoce, bem como na evolução da osteoporose.⁽³⁰⁾

Na prática clínica, a DEXA pode ter maior utilidade, porque mede a densidade mineral óssea na anca, coluna, extremidade distal do antebraço, e tem maior precisão preditiva para fraturas nesses locais. Esta permite distinguir a osteopenia da osteoporose, sendo que na primeira existe uma diminuição da massa óssea sem haver destruição do tecido.^(30;37)

Além disso, a DEXA permite aos médicos seguir a resposta do doente à terapêutica, pois são utilizadas doses de radiação reduzidas (equivalentes a um décimo de uma radiografia de um tórax normal), o que é importante para os doentes, nomeadamente mulheres que repetem pelo menos uma vez o exame de modo a avaliar a eficácia do tratamento.^(30;37)

Tendo em conta que a modificação da massa óssea é um processo lento e uma vez que existe uma variabilidade do próprio aparelho (ainda que pequena), não vale a pena repetir a densitometria com intervalo inferior a 12 meses na coluna e a 18 meses no fémur proximal. A única exceção é em doentes portadores de situação biológica que faça prever uma modificação drástica num curto espaço de tempo, como por exemplo, tratamento de osteomalácia, mieloma múltiplo, hipertireoidismo, introdução de corticoterapia, entre outros.^(30;37)

Vantagens e Limitações

Como qualquer outra técnica apresenta, naturalmente, vantagens e limitações. Como vantagens referem-se: (1) precisão, consistindo na reprodutibilidade dos valores obtidos quando se mede sucessivamente grandezas com o mesmo valor. Para tal é necessária uma elevada qualificação e rigor de quem realiza o exame, sendo também necessário que se façam calibrações ao aparelho, através de um fantoma; (2) exatidão, consistindo na diferença entre o valor obtido e o valor real, devendo a diferença ser mínima; (3) poder discriminativo de osteoporose; (4) avaliação do risco de fratura; (5) variação com a idade/terapêutica e (6) artefatos e fatores de erro.^(30;31;37)

Como limitações na qualidade da imagem, destacam-se os pacientes que apresentam: (1) alterações vertebrais (fraturas, osteófitos, escoliose e artrose das articulações posteriores); (2) alterações extra-vertebrais (calcificações vasculares, cálculos renais, calcificações de tendões e material de osteossíntese); (3) peso excessivo; (4) artefatos (próteses); (5) artefatos de movimento durante o exame; (6) conteúdo medular em gordura e (7) alterações do peso (composição corporal, espessura da pele e distância da fonte de raio-X). Estas alterações estruturais dos pacientes poderão levar a diagnósticos pouco categóricos. ^(30;31;37)

Tratamento e Prevenção da Osteoporose

Nos últimos anos, a prevenção e o tratamento da osteoporose têm despertado grande interesse, não sendo alheio o fato da osteoporose e das fraturas osteoporóticas serem uma das principais causas da morbidade e de mortalidade nos indivíduos idosos, sobretudo nas mulheres. ⁽³⁰⁾

A prevenção da osteoporose passa pela estabilização ou aumento da massa óssea, melhoria da qualidade do osso e, por outro lado, pela redução do número de quedas. ⁽³⁰⁾

Devido à prevalência da reduzida DMO em pacientes infetados por VIH as diretrizes recentemente publicadas pela Fundação Nacional de Osteoporose (NOF) recomendam a realização de uma densitometria óssea (DEXA) para mulheres pós-menopausa com idade igual ou superior a 65 anos, para homens com idade superior ou igual a 70 anos e para pacientes com história prévia de fratura por fragilidade. ⁽³⁰⁾

No caso dos pacientes com um fator de risco adicional, a recomendação é realizar um exame DEXA em mulheres pós-menopausa e homens com idade superior ou igual a 50 anos. Embora a infecção por VIH não se encontre reconhecida como uma condição que está associada ao decréscimo da DMO, atualmente existem fundamentos que apoiam a inclusão da infecção por VIH nos fatores de risco da osteoporose. ⁽³⁰⁾

Após a avaliação e tratamento das causas secundárias que levam à reduzida DMO, preconizamos o tratamento farmacológico da osteoporose para mulheres pós-menopausa e homens com idade superior ou igual a 50 anos com um T-score total (anca, colo do fêmur, coluna lombar) igual ou menor ou igual a - 2.5 ou nos pacientes com história prévia de fratura por fragilidade, de acordo com as mais recentes diretivas da Fundação Nacional de Osteoporose (NOF). ⁽³⁰⁾

Para os pacientes com osteopenia, o risco de fratura em 10 anos, tanto para fratura osteoporótica (anca, ombro, punho) como fratura apenas da anca deve ser calculado, usando o índice de FRAX. Este índice foi desenvolvido para calcular a probabilidade de fratura na anca ou noutro sítio relevante (coluna, antebraço e úmero), num período futuro de 10 anos, tendo em conta a DMO do colo femoral e os fatores de risco clínico. ⁽³⁰⁻³¹⁾

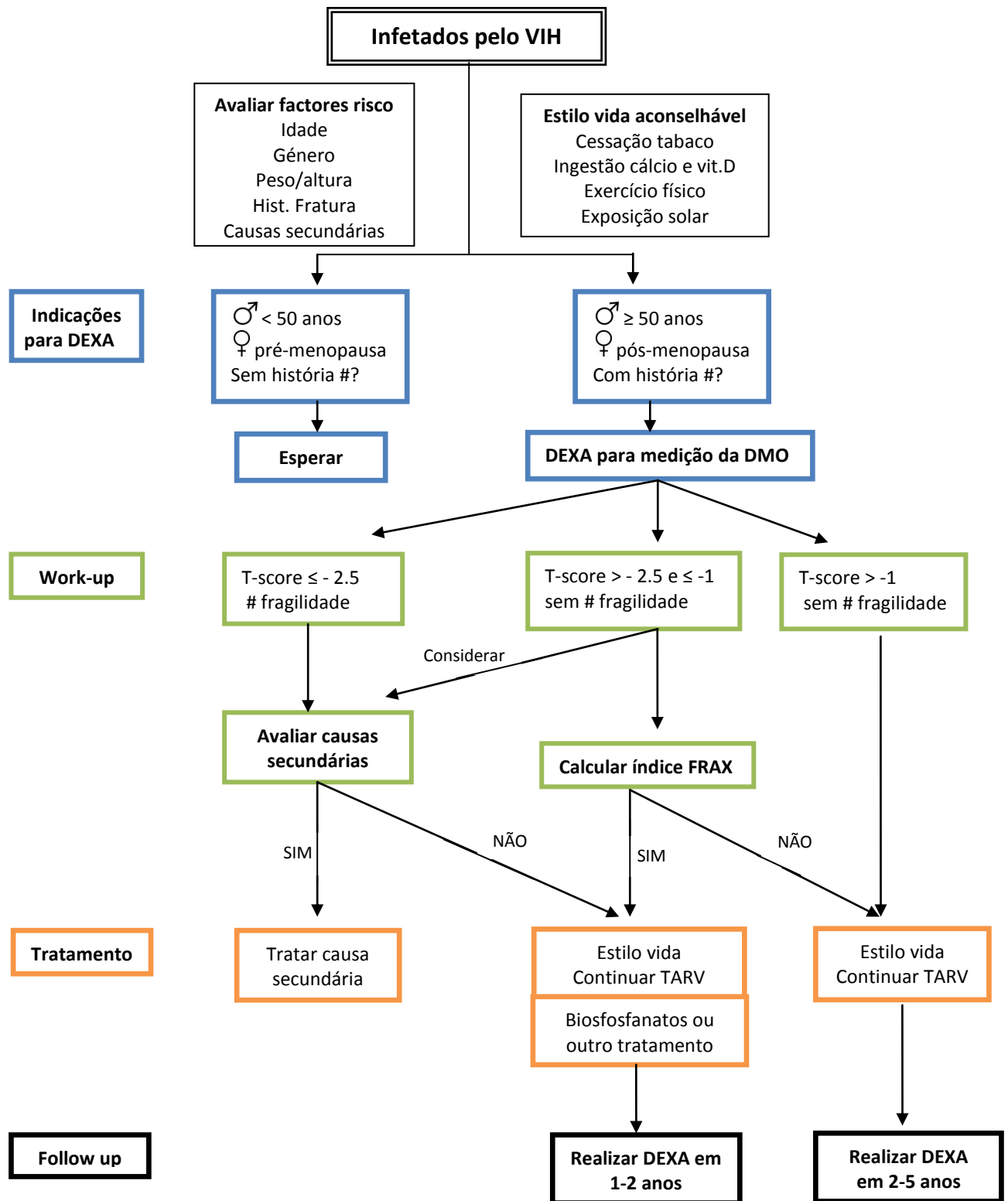
Se o risco da fratura osteoporótica para 10 anos for igual ou superior a 20% ou o risco de fratura de anca for superior ou igual de 3%, deve-se considerar o início da terapêutica farmacológica. ⁽⁴⁰⁾

Todos os indivíduos com osteopenia, independentemente da pontuação FRAX, necessitam de um acompanhamento das causas secundárias da perda óssea e intervenções não farmacológicas. No entanto o índice de FRAX não foi validado em pessoas infectadas por VIH, existindo assim a preocupação de que o índice FRAX possa subestimar o risco em pacientes infectados por VIH. ^(32;34;40)

Dada a complexa interação entre a infeção VIH e a reduzida DMO, estratégias preventivas para atenuar a perda da DMO durante o tratamento são extremamente importantes. Do ponto de vista da prevenção, é aconselhável agir sobre os fatores que podem contribuir para a osteoporose, tais como sedentarismo, o tabagismo, o consumo de álcool, deficiências nutricionais, hipogonadismo. ^(32;34;40)

Assim, estratégias preventivas apropriadas para todos os pacientes infectados por VIH, incluem aconselhamento para supressão do tabagismo, limitação da ingestão de álcool, prática de exercício para fortalecimento muscular, orientação dietética para promover a nutrição adequada e suplementos de cálcio e vitamina D (cálcio 1000-1500 mg/dia; vitamina D 400-800 mg/dia). As opções para o tratamento da osteoporose incluem bisfosfonatos, calcitonina, terapia hormonal de substituição e substâncias modeladoras dos recetores de estrogénios. ^(32;34;40)

Deve ser dada particular atenção para os fatores de risco modificáveis no tratamento da osteoporose. A realização de exames (DEXA) e o tratamento devem ser executados de acordo com as orientações gerais existentes e serem considerados em pacientes com múltiplos fatores de risco. ^(32;34;40)



Esquema 2: Resumo da abordagem aos problemas ósseos, em pacientes infetados pelo VIH. ⁽³⁵⁾

Influência da terapia antirretroviral na DMO

A relação entre a densidade mineral óssea (DMO) e o VIH foi relatada pela primeira vez antes do período da terapia antirretroviral altamente ativa (TARV). Vários estudos posteriores sugeriram que a diminuição da DMO está associada à própria infecção do VIH nos portadores deste vírus.⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾

Considerando que a massa óssea é em grande parte determinada geneticamente, alguns estilos de vida e fatores hormonais que são predominantes entre as pessoas infetadas por VIH estão associados à reduzida DMO. A infecção VIH está relacionada com a desmineralização óssea, através da ativação de proteínas virais do VIH e citocinas inflamatórias.⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾

Alguns autores comprovaram existir uma analogia entre ARV e o decréscimo da DMO durante o tratamento, no entanto algumas investigações, incluindo o estudo SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy) não concluem qualquer relação entre a diminuição de DMO e a TARV.⁽³³⁾

Apesar destas associações, a TARV contínua é essencial para prevenir a evolução para a SIDA e doenças não-relacionadas com SIDA. O conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos é crucial para determinar a melhor combinação e estabelecer um acompanhamento adequado ao paciente.⁽⁴¹⁾

2.3 Objetivos

Geral:

Este estudo tem como objetivo principal a avaliação da densidade mineral óssea (DMO) em pacientes infetados por VIH.

Específicos:

Observar a influência dos antirretrovirais na densidade mineral óssea em pacientes infetados por VIH.

Comparar quais dos regimes utilizados (truvada + darunavir ou kivexa + darunavir) tem maior influência na variação da densidade mineral óssea.

Verificar os valores da densidade mineral óssea, com um follow up de vinte e quatro meses, de modo a averiguar se existem alterações, analisando assim o impacto dos antirretrovirais a longo prazo.

Estabelecer o regime antirretroviral com menor impacto na variação da densidade mineral óssea.

2.4 Análise Estatística

Este estudo é do tipo observacional e quanto à sua natureza é de coorte prospectivo.

A amostra em estudo é do tipo não probabilística de conveniência, constituída por um grupo de pacientes, tendo como critério de inclusão a presença de infeção (VIH), sujeitos à terapêutica antirretroviral com regimes truvada + darunavir ou kivexa + darunavir. A amostra terá cerca de 50 pacientes acompanhados num prazo de vinte e quatro meses.

O estudo terá início com a realização uma densitometria óssea aos pacientes que se encontrem no início da terapêutica antirretroviral com os regimes pretendidos no estudo e repete-se novamente o exame após 12 e 24 meses, estando os pacientes sujeitos, sem interrupções, à terapêutica antirretroviral.

Os pacientes deverão preencher um questionário. Os dados a recolher serão: informação biográfica, medições antropométricas, hábitos alimentares, tabágicos entre outros.

A análise da composição corporal através da DEXA é realizada utilizando um densitómetro LUNAR DPX-L com duração média de dez minutos. O paciente é posicionado em decúbito dorsal com os membros superiores em repouso ao lado do corpo, a linha média sagital centrada com o densitómetro, e os membros inferiores em extensão.

Todas as densitometrias serão realizadas e analisadas pelo mesmo técnico de Radiologia. Cada resultado é impresso, bem como o gráfico comparativo das três densitometrias realizadas durante a investigação.

No que diz respeito à estatística descritiva simples serão aferidas as medidas de tendência central e medidas de dispersão.

Relativamente à estatística inferencial iremos aplicar para a hipótese 1 o teste paramétrico ANOVA medidas repetidas/teste não paramétricos Friedman. Para a hipótese 2 o teste paramétrico ANOVA Two-way para medidas repetidas/teste não paramétrico ANOVA de Friedman Two-way. Toda a inferência estatística assumirá um índice de confiança de 95% para um erro aleatório até 5%.

2.5 Resultados Esperados

Com este tudo espera-se que, após vinte e quatro meses exista uma diminuição na densidade mineral óssea nos pacientes infetados por VIH, sujeitos a terapêutica antirretroviral. É previsível também, que exista um decréscimo da densidade mineral óssea no regime truvada + darunavir em relação ao regime kivexa + darunavir.

Nos primeiros doze meses espera-se uma diminuição mais acentuada da densidade mineral óssea, relativamente aos meses seguintes.

2.6 Dificuldades Esperadas

As principais dificuldades prendem-se com a adesão dos pacientes no início da terapêutica antirretroviral de modo a realizar uma densitometria, assim como pela limitação da amostra nos regimes pretendidos no estudo (kivexa + darunavir e truvada + darunavir).

2.7 Considerações Finais

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foi reconhecida em meados de 1981, e trata-se da fase final de uma doença progressiva, que começa com a infeção por VIH. O VIH é um vírus bastante poderoso que, ao entrar no organismo, dirige-se ao sistema sanguíneo, onde começa de imediato a replicar-se, atacando o sistema imunológico, destruindo as células defensoras do organismo e deixando a pessoa infetada (seropositiva), mais debilitada e sensível a outras patologias.

A nível epidemiológico, a situação mundial é preocupante, uma vez que desde o reconhecimento dos primeiros casos de SIDA nos EUA e em África, mais de 65 milhões de pessoas foram infetadas por VIH, das quais 25 milhões já faleceram. A SIDA é, atualmente, a principal causa de morte prematura nos indivíduos entre os 15 e 59 anos.

Os métodos de deteção da infeção por VIH são o ponto chave para a saúde pública, proporcionando um tratamento mais eficaz.

O tratamento ocorre através da administração de antirretrovirais tendo como objetivo a completa supressão virológica. É imprescindível o conhecimento das características farmacológicas de cada ARV, de forma a quantificar o seu contributo para a variabilidade no efeito anti-vírico, delineando regimes posológicos eficazes.

Contudo, a TARV manifesta um espectro variado de efeitos adversos sobre o corpo humano. Muitos fatores contribuem para o aumento da prevalência de osteoporose em populações infetadas pelo VIH, incluindo efeitos independentes da infeção pelo VIH e da TARV.

O conhecimento básico dos mecanismos patogénicos das doenças ósseas, juntamente com os dados sobre a segurança a longo prazo e eficácia de diferentes esquemas terapêuticos, será fundamental para estabelecer recomendações específicas para a prevenção e tratamento de doenças ósseas nesta população.

O objetivo deste estudo vem ao encontro desta problemática e devido a falhas na literatura, acrescido de estabelecer os efeitos da terapêutica antirretroviral na perda da densidade mineral óssea, e aferir qual dos regimes usados no estudo tem menor influência na densidade mineral óssea. O intuito da investigação é fornecer uma ferramenta credível aos clínicos de forma a melhorar o acompanhamento do paciente durante o tratamento da infeção por VIH, zelando para que não ocorra efeitos adversos que possam advir da terapêutica utilizada.

Finalizando, é necessário reiterar que, pelo facto da SIDA ser uma enfermidade crónica ainda estigmatizante, as questões de natureza psicossocial são de grande relevância, somando-se aos desafios da esfera biomédica. A constituição de equipas interdisciplinares parece ser importante para a qualificação da assistência prestada, facilitando a abordagem adequada às dificuldades médicas e psicossociais da adesão à terapêutica antirretroviral em pessoas infetadas por VIH/SIDA.

3 Folha de rosto do projeto de investigação

TÍTULO

AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES INFETADOS POR VIH

CALENDARIZAÇÃO PREVISTA

Data início: __ / __ / ____

Data conclusão: __ / __ / ____

INVESTIGADORES

Investigador Principal (Nome, Instituição, Serviço, Profissão, Contactos).

CRISTINA ISABEL OLIVEIRA FARINHA, ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE COIMBRA, RADIOLOGIA, TÉCNICA DE RADIOLOGIA,

TELEMÓVEL: 965784649

CORREIO ELECTRÓNICO: FARINHA_CRISTINA@HOTMAIL.COM

Orientador (Nome; Instituição (UniverSIDade / Faculdade ou Escola), Profissão; Grau Académico, Contactos).

MESTRE ÓSCAR MANUEL DA CONCEIÇÃO TAVARES, LICENCIADO EM RADIOLOGIA PELA ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE COIMBRA, MESTRE EM GESTÃO E ECONOMIA DA SAÚDE PELA FACULDADE DE ECONOMIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA E A EXERCER FUNÇÕES COMO PROFESSOR ADJUNTO NA ESTESC

TELEMOVEL: 966264230

CORREIO ELECTRÓNICO: OSCAR@ESTESCOIMBRA.PT

Instituições Departamentos e Serviço de realização do estudo

As entidades envolvidas no estudo são o Serviço de Doenças Infecciosas e o Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, onde se realiza a seleção dos pacientes infetados por VIH com terapêutica antirretroviral desejada para o estudo e a densitometria óssea.

CARACTERÍSTICAS do estudo

Alvo do estudo

Animais ☐ Humanos ☒

Países / Instituições envolvidos

Multinacional ☐ Nacional ☒
Multicêntrico ☐ Institucional ☐

Natureza do estudo

Clínico ☒ Terapêutico ☐
Epidemiológico ☐ Laboratorial ☐
Rev. literatura ☐ Rev. casuística ☐

Características do estudo (desenho)

Descritivo ☐ Analítico ☐
Observacional ☒ Experimental ☐
Transversal ☐ Longitudinal ☐
Retrospectivo ☐ Prospectivo ☒

Participantes

Existência de grupo controlo: Não ☒ Sim ☐

Seleção dos Participantes: Aleatória ☐ Não aleatória ☒

Estudos observacionais:

Tipo: Caso-controlo ☐ Coorte ☒ Outro ☐

Estudos experimentais:

Conhecimento: Aberto ☐ Cego ☐ (Duplamente cego ☐)

Ensaio Clínico: Fase I ☐ Fase II ☐ Fase III ☐ Fase IV ☐

Outros aspectos relevantes para a apreciação do estudo:

Participação de grupos vulneráveis Não ☒ Sim ☐ (Crianças ☐ Grávidas ☐ Outros:)
Convocação de doentes / participantes Não ☐ Sim ☒ (especificamente para participar)
Consentimento informado Não ☐ Sim ☒ (Carta a solicitar dispensa: Não ☐ Sim ☐)
Realização de inquéritos / questionários Não ☐ Sim ☒ (Contacto: Não ☐ Sim ☐)
Realização de entrevistas Não ☒ Sim ☐ (Não anonimizados ☐ Anonimizados ☐)
Realização de exames / análises Não ☐ Sim ☒
Realização de estudos genéticos Não ☒ Sim ☐
Recolha de dados Não ☐ Sim ☒
(Dados clínicos ☒ Dados laboratoriais: analíticos ☐/imagem ☒)
Criação de bases de dados Não ☐ Sim ☒ (Não anonimizadas ☐ Anonimizadas ☒)

Data:

Assinatura do Investigador Responsável/Aluno:

4 Projeto de Investigação

TÍTULO:

Avaliação da densidade mineral óssea em pacientes infetados por VIH

QUESTÃO PRINCIPAL

Quais as alterações que podem ocorrer na densidade mineral óssea, em pacientes infetados por VIH, sujeitos à terapêutica antirretroviral?

RESUMO

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é, sem dúvida, a mais grave das doenças víricas infecciosas emergentes, que rapidamente se propagou por todo o mundo. Trata-se de um vírus, VIH, que enfraquece as defesas imunitárias do organismo, ficando este vulnerável a vários tipos de infeções. ⁽¹⁰⁾

Verificou-se, nos últimos anos, muitos avanços no que toca à terapêutica, que baseia-se na administração de vários tipos de medicamentos capazes de impedir a multiplicação do vírus dentro das células do sistema imunitário. O tratamento é constituído por uma combinação de fármacos que conseguem diminuir a carga viral e preservar a função imunológica do organismo. ⁽¹⁰⁾

Após o período de aprovação dos ARV, têm sido descritos efeitos colaterais atribuídos às diferentes classes. Alguns destes efeitos adversos são graves e podem ser responsáveis ou por má adesão ou por abandono do tratamento. ⁽¹¹⁾

A perda de massa óssea acelerada, osteopenia e osteoporose, foram recentemente descritos em indivíduos infetados por VIH. Os fatores que podem predispor esta analogia foram analisados em vários estudos, no entanto é ainda um tema sem consenso. ⁽¹¹⁾

Dada a complexa interação entre o VIH e ARV, a otimização da ART e de estratégias preventivas para evitar a perda óssea durante a terapia é de suma importância no acompanhamento do estado clínico do paciente. ⁽³³⁾

Este estudo surge na necessidade de avaliar as alterações de DMO aquando a utilização de TARV.

QUAL A IMPORTÂNCIA DESTE ESTUDO?:

O VIH/SIDA tem sido, nos últimos 25 anos, uma importante causa de morte em todo o mundo, conduzindo a uma alteração profunda no desenvolvimento demográfico e social das populações mais pobres, representando assim, uma ameaça global para o desenvolvimento e estabilidade internacional.

Com o acesso universal à terapêutica antirretroviral, o horizonte da terapia alarga-se, cada vez mais, para um papel crucial na prevenção da doença, com impacto na saúde pública.

No entanto, existem efeitos adversos associados à medicação conduzindo esta patologia para um estado crónico.

Mas na realidade qual a relação que a DMO apresenta com a terapêutica? Sabemos previamente que os pacientes sujeitos a TARV têm alterações nos valores de DMO, mas a falta de estudos consensuais não permite concluir qual a verdadeira influência da TARV na DMO.

Este estudo vem precisamente neste contexto, de tentar compreender e esclarecer o impacto clínico da TARV na DMO, comparando diferentes esquemas de TARV, de modo a prevenir fraturas de fragilidade que possam advir da reduzida DMO.

ESTADO DE ARTE:

A epidemia da SIDA, pela grande magnitude e extensão dos danos causados às populações, tornou-se o maior desafio da humanidade. Representa um fenómeno global, dinâmico e instável, cuja forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende, entre outros determinantes, do comportamento humano individual e coletivo. ⁽¹⁸⁾

O VIH é o vírus que causa a infeção, atacando e destruindo as células T CD4+. A perda destas células torna difícil o combate a infeções por parte do sistema imunológico. A SIDA é o estado mais avançado da infeção por VIH. ⁽¹⁸⁾

A infeção por VIH cursa um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda até à fase avançada da doença, com as manifestações definidoras de SIDA. ⁽¹⁸⁾

Não foi ainda encontrada uma cura, ou seja, um modo eficaz de eliminar totalmente o VIH do organismo. Os tratamentos existentes, compostos normalmente, por mais do que um medicamento, reduzem a carga vírica e atrasam os danos que o vírus pode provocar no sistema imunológico. ⁽¹⁸⁾

O conhecimento sobre a utilização dos recursos diagnósticos e terapêuticos tem-se mostrado decisivo no aumento da sobrevivência de indivíduos com infeção por VIH. A eficácia dos esquemas terapêuticos aliada à acessibilidade aos medicamentos permite, atualmente, classificar essa infeção como uma patologia crónica. ⁽³⁷⁾

Para estimar o prognóstico e avaliar a indicação de início da terapia antirretroviral (TARV),

monitoriza-se a evolução da contagem de linfócitos T CD4+ e a quantificação plasmática da carga viral do VIH. Os principais objetivos da TARV são reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao VIH; melhorar a qualidade de vida; preservar e quando possível restaurar o sistema imunológico; e suprimir de forma sustentada a replicação viral.⁽³⁷⁾

No entanto, devido a diversos fatores, incluindo intolerância e/ou má adesão ao tratamento, uso prévio de esquemas inadequados e, mais raramente, resistência primária, há uma parcela de pacientes que apresenta vírus resistentes e que necessitam de novos esquemas TARV.⁽⁷⁾

Complicações metabólicas e doenças oportunistas que advêm da infecção por VIH e da TARV continuam a ser as principais áreas de investigação. A TARV está a tornar-se cada vez mais eficaz mas também cada vez mais complexa.⁽³⁸⁾

Diversos efeitos adversos da terapêutica podem causar sintomas que afetam uma grande variedade de órgãos. Para otimizar a aderência e, portanto, eficácia, os médicos devem centralizar-se na prevenção dos efeitos adversos.⁽³⁹⁾

Entre os efeitos adversos destacam-se acidose láctica, esteatose hepática, hiperlactatemia, hepatotoxicidade, osteoporose e erupção cutânea, sendo que neste estudo será dado ênfase, apenas, à osteoporose.⁽³⁹⁾

A osteoporose é uma desordem esquelética caracterizada por um comprometimento da força óssea que predispõe o indivíduo a um risco elevado de fratura.⁽³⁹⁾

Como meio de diagnóstico para esta patologia o exame de densitometria óssea radiológica (DEXA) é o exame mais utilizado na quantificação da densidade mineral óssea.⁽³⁹⁾

A infecção por VIH tem sido apontada como um fator de risco para a alteração da DMO em crianças, assim como em adultos. Devido ao estilo de vida, fatores fisiológicos e psicológicos, pacientes infetados por VIH são mais propensos a terem fatores de risco estabelecidos para reduzida DMO, tais como o tabagismo, o uso excessivo de álcool, inatividade física, baixo peso corporal, hipogonadismo masculino, depressão e deficiências nutricionais.⁽⁴⁰⁾

Deste modo, a diminuição de DMO entre doentes infetados deve-se, provavelmente, à influência combinada de fatores de risco estabelecidos e específicos do vírus. No entanto, de acordo com vários estudos encontrados na literatura, o significado clínico da TARV sobre a DMO continua discutível.⁽⁴⁰⁾

O impacto clínico deste estudo é averiguar as consequências da reduzida DMO, sendo que a principal preocupação quando osteopenia/osteoporose são diagnosticadas é evitar fraturas por fragilidade.⁽⁴¹⁾

Como a maioria dos pacientes infetados pelo VIH são jovens e com baixo risco de fraturas por fragilidade em virtude da sua juventude, o significado clínico da perda óssea a curto prazo é incerto. Como o envelhecimento é o fator de risco mais importante para fraturas, os pacientes idosos infetados pelo VIH justificam mais atenção por parte do clínico.⁽⁴²⁾

Deste modo, estudos sobre esta problemática são necessários para melhor prever o risco de osteoporose em pessoas portadoras do VIH a fim de orientar recomendações individualizadas

para o diagnóstico e tratamento da reduzida DMO.⁽⁴²⁾

Apesar destas problemáticas, a TARV continua a ser essencial para prevenir a evolução para o estado mais avançado, SIDA. O conhecimento individual do perfil de segurança dos medicamentos é crucial para determinar o melhor esquema. A densitometria óssea deve ser realizada frequentemente aquando a existência de fatores de risco para a perda de DMO.⁽⁴⁾

HIPÓTESES:

H1: Os pacientes infetados pelo VIH, após vinte e quatro meses de terapêutica antirretroviral têm diminuição da densidade mineral óssea.

H2: Os pacientes infetados pelo VIH, com regime truvada + darunavir têm uma diminuição acentuada da densidade mineral óssea em relação aos pacientes com regime kivexa + darunavir, com um período de follow up de 24 meses de tratamento.

METODOLOGIA:

Material e Métodos

Local do estudo

Este estudo irá decorrer no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, nos Serviços de Doenças Infeciosas e de Medicina Nuclear

Tipo de estudo

Este estudo será do tipo observacional e quanto à natureza será coorte prospectivo.

Duração do estudo

Este estudo será realizado entre junho de 2013 e junho de 2015, com apresentação dos resultados em junho de 2015.

População do estudo

A população do estudo focaliza-se em todos os pacientes infetados por VIH sujeitos à terapêutica antirretroviral seguidos no Serviço de Doenças Infeciosas, sendo que os regimes utilizados na investigação são: kivexa + darunavir e truvada + darunavir. Será realizada uma densitometria óssea no início da terapêutica, doze e vinte e quatro meses após o começo tratamento. Não serão incluídos pacientes que tenham iniciado a terapêutica há mais de um mês.

Tipo, Técnica de Amostragem e Dimensão da Amostra

A população em estudo é do tipo não probabilística de conveniência, constituída por um grupo de pacientes, tendo como critério de inclusão a presença de infecção (VIH), sujeitos a terapêutica antirretroviral com os regimes kivexa + darunavir ou truvada + darunavir.

A amostra terá cerca de 50 pacientes acompanhados num prazo de vinte e quatro meses. Em relação à idade, não existe qualquer predileção para este estudo mas no que respeita ao género, apenas serão incluídos pacientes do género masculino.

Definição das Variáveis em Estudo

De forma a avaliar os efeitos da terapêutica antirretroviral na densidade mineral óssea numa população infetada por VIH, é definida como variável principal a densidade mineral óssea e como variável secundária o tipo de esquema antirretroviral utilizado e a idade dos pacientes.

Método de Recolha de dados

A análise da composição corporal será realizada através da DEXA, realizada num densitómetro LUNAR DPX-L com duração média de exame de dez minutos. O paciente é posicionado em decúbito dorsal com os membros superiores relaxados ao lado do corpo, a linha sagital média centrada com o densitómetro, e os membros inferiores em extensão.

Todas as densitometrias serão realizadas e analisadas pelo mesmo técnico de Radiologia.

O resultado de cada exame será impresso, bem como o gráfico comparativo das três densitometrias realizadas durante o estudo.

Os pacientes deverão preencher um questionário incidindo sobre informação biográfica, medições antropométricas, hábitos alimentares, tabágicos entre outros.

O paciente será submetido à avaliação da densidade mineral óssea no início do regime antirretroviral, definida como etapa zero, e doze e vinte e quatro meses após o princípio do tratamento, definidas por etapa um e dois respetivamente.

Estratégias para análise dos dados:

A nível da estatística descritiva simples serão aferidas as medidas de tendência central e medidas de dispersão.

Relativamente à estatística inferencial iremos aplicar para a hipótese 1 o teste paramétrico ANOVA medidas repetidas/teste não paramétricos Friedman. Para a hipótese 2 o teste paramétrico ANOVA Two-way para medidas repetidas/teste não paramétrico ANOVA de Friedman Two-way. Toda a inferência estatística assumirá um índice de confiança de 95% para um erro aleatório até 5%.

Organização do estudo:

Fase I: Revisão da literatura.

Fase II: Execução dos exames e recolha de dados

Fase III: Análise, tratamento e interpretação dos resultados.

Fase IV: Revisão final do trabalho.

Fase V: Apresentação dos resultados.

2013				2014			2015			
JAN-MAR	ABR	MAI-AGO	SET-DEZ	JAN-ABR	MAI-AGO	SET-DEZ	JAN-MAR	ABR	MAI	JUN
FASE I										
FASE II										
									FASE III	
									FASE IV	
										FASE V

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS:

As instituições envolvidas neste estudo são o Serviço de Doenças Infecciosas, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, onde se efetua a seleção de doentes com terapêutica antirretroviral.

A densitometria será realizada na Unidade Hospitalar de Coimbra – Idealmed, no Serviço de Imagiologia – osteodensitometria.

CONSENTIMENTOS:

Para o desenvolvimento deste projeto, será entregue um pedido de consentimento formal aos diretores do Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e do Serviço de Radiologia da Unidade Hospitalar de Coimbra – Idealmed.

Em qualquer tipo de investigação é essencial dirigir atenção ao método de recolha de dados e informação que se irão aplicar. Assim, os seguintes pressupostos serão considerados na elaboração do estudo e aplicação do mesmo.

De forma a salvaguardar os participantes deste projeto será garantido: (1) anonimato e confidencialidade dos dados; (2) Explicação do estudo e consentimento, isto é, explicar de forma concisa a razão do estudo, os objetivos e a forma de participação (método de recolha de dados usado, exames realizados, duração do estudo); (3) participação voluntária dos sujeitos e a sua retirada do estudo não acarreta qualquer penalização; (4) indemnidade, ou seja, todas as despesas estarão a cargo do autor do estudo.

No estudo, deve ser mantido o respeito pelos direitos de autor e o principal objetivo deste trabalho é de interesse meramente académico e curricular, não tendo qualquer aproveitamento comercial e financeiro.

Custos associados ao estudo:

Os custos associados ao estudo serão as impressões do consentimento informado e dos questionários, com um preço aproximado de 3€; assim como o custo associado à realização da DEXA, com custo de 4500€ (40€ por exame).

O custo total do trabalho de investigação rondará os 4503€.

REFERÊNCIAS:

1. Direcção-geral da saúde. Programa Nacional para a infeção VIH/SIDA - Orientações programáticas. 2012
2. Organização Mundial da Saúde. Directrizes conjuntas OIT/OMS sobre os serviços de saúde e a infecção VIH/sida. 2008
3. World Health Organization <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en> Update November 2012. Fact sheet N°360.
4. Global report. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2012.
5. Campelo I, Lebre AC, Proença MM, Santos RC, Isabel O. Evolução dos Esquemas Terapêuticos Anti-Retrovíricos nos Hospitais da Universidade de Coimbra entre 1996 e Agosto de 2003. 2003.
6. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Benson C, Hammer SM, et al. Antiretroviral Treatment of Adult VIH Infection. 2012.
7. Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo VIH 2008. 2008.

8. Nogueira-Martins LA., Geocze L, Mucci S, Marco MA, Citero VA. Qualidade de vida e adesão ao tratamento anti-retroviral de pacientes portadores de VIH. 2010.
9. Dennis L, Kasper M, Anthony S, Fauci M, Dan L, Longo M, Eugene Braunwald M, Stephen L. Hauser M, J. Larry Jameson M. Harrison S. Internal Medicine. 16th ed.
10. Fonte S, Cien I. Portal da saúde.
11. Antunes F. Manual sobre sida. 4th ed.; 2011.
12. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. 2010
13. WHO - Who case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. 2007
14. Griensven F, Wijngaarden J. A review of the epidemiology of HIV infection and prevention responses among MSM in Asia. 2010
15. Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica. Carbapenemase KPC-3 em estirpes de *Klebsiella pneumoniae* numa unidade hospitalar. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas. Dezembro 2012
16. The Australasian Society for HIV medicine (ASHM). Is it HIV? a handbook for health care providers. 2009
17. Kaplan J, Benson C, Helms K, Brooks J, Pharm A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. 2009
18. Gomes RRFM. Avaliação dos registos de dispensação dos anti-retrovirais em indivíduos infectados pelo VIH em serviços de referência. 2008.
19. Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica. Ocorrência de *Leishmaniasis* autóctone em Portugal: Síntese retrospectiva. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas. Agosto 2012
20. International AIDS Society global scientific strategy: A cure for HIV: where we've been, and where we're headed. 2013
21. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2. 2012.

22. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents - recommendations for a public health approach. 2010
23. Lugt J, Avihingsanon A. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of antiretrovirals in Asia. 2009
24. Khienprasit N, Chaiwarith R, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Incidence and risk factors of antiretroviral treatment failure in treatment-naïve HIV-infected patients at Chiang Mai University Hospital, Thailand. 2011
25. Ventura Â. Adesão à Terapêutica Anti-Retroviral na Infecção VIH / SIDA Revisão de Artigos Publicados. 2006;
26. Aberg J, Kaplan J, Libman H, Emmanuel P, Anderson J, Stone V, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the VIH medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2009.
27. Bangsberg D, Kroetz D, Deeks S. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. 2007
28. WHO. Who HIV drug resistance report 2012. 2012
29. Pathfinder International. The essentials of antiretroviral therapy for health care and program managers. 2007
30. Monfenson L, Brady M, Dann S, Domingez K, Hazra R, Havens P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. 2009
31. Rebelo F. Densitometria óssea radiológica : viabilidade para a implementação de um equipamento na unidade de mirandel. Dissertação de mestrado em gestão dos serviços de saúde. 2010;
32. Adams J. Advances in bone imaging for osteoporosis. 2013.
33. Childs K, Welz T, Samarawickrama A. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in VIH-positive patients. 2012.
34. Gutiérrez F, Masiá M. The role of VIH and Antiretroviral Therapy in Bone Disease. 2011.

35. Carvalho E, Gelenske T, Bandeira F, Albuquerque MDFPM. Bone mineral density in VIH-infected women taking antiretroviral therapy: a systematic review. 2010
36. McComsey G, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in VIH infection: a practical review and recommendations for VIH care providers. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010
37. Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated Imaging Approach to Osteoporosis: State-of-the-Art Review and Update. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America. 2011
38. Rech CR, Ferreira LA, Cordeiro BA, Vasconcelos FAS, Petroski E. Estimativa da composição corporal por meio da absorptometria radiológica de dupla energia . 2008
39. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide and Treatment. 2010
40. Murphy MJ. Update: bone mineral density loss is common complication in VIH infection. 2009
41. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez-Alvarez N, Rosales J, Del Rio L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in VIH-infected patients: a longitudinal cohort study. 2010
42. Anastos K, Lu D, Shi O, Mulligan K, Tien PC, Freeman R, et al. The association of bone mineral density with VIH infection and antiretroviral treatment in women. Antiviral therapy 2007
43. Braga G. Compreensão de informações relativas ao tratamento anti-retroviral entre indivíduos infectados pelo VIH. 2004
44. Currier JS, Havlir DV. Complications of VIH disease and antiretroviral therapy. Topics in VIH medicine: a publication of the International AIDS Society, USA. 2005
45. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for VIH infection. 2004
46. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. 2006
47. Stellbrink H-J, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus

tenofovir-emtricitabine in VIH-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010

48. Yin MT, Shane E, Anastos K. VIH- Clinical Significance of VIH - associated Bone Loss: When and how to Intervene. 2012

49. Shlay C, Martinez E, Reiss P, Visnegarwala F, Carr AD. The effects of intermittent, CD4-guided antiretroviral therapy on body composition and metabolic parameters. 2010.

Bibliografia consultada

Libios A, Clumeck N, Kabeya K, Gerard M, Poll B, Tondeur M et al. Risk factors of osteopenia in VIH-infected women: no role of antiretroviral therapy. 2010.

Cazanave C, Dupon M, Barthe N, Mehse N, Mercié P, Dabis F et al. Reduced bone mineral density in VIH-infected patients: prevalence and associated factors. 2012.

Thompson M, Mugavero M, Amico K et al. Annals of Internal Medicine Clinical Guideline Guidelines for Improving Entry Into and Retention in Care and Antiretroviral Adherence for Persons With VIH: Evidence-Based Recommendations From an International Association of Physicians in AIDS Care Panel. 2012.

Dubé M, Sattler F. Inflammation and complications of VIH disease. The Journal of infectious diseases. 2010.

Hosseinipour M, Kumarasamy N, Hakim J. et al. Prevention of VIH-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. The new england journal of medicine. 2011.

Pollock E, Klotsas A, Compston J, Gkrania-klotsas E. Bone health in VIH infection. 2009.

Cohen M, Chen Y, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Hakim J et al . Prevention of VIH-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. The new england journal of medicine. 2011.

Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G et al . British VIH Association guidelines for the treatment of VIH-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. VIH medicine. 2012.

El-Maouche D, Mehta S, Sutcliffe C, Higgins Y, Torbenson M, Morre R et al Controlled VIH viral replication, not liver disease severity associated with low bone mineral density in VIH/HCV co-infection. Journal of hepatology. 2011.

Sharma A, Cohen H, Freeman R, Santoro N, Schoenbaum E. Prospective evaluation of bone mineral density among middle-aged VIH-infected and uninfected women: Association between methadone use and bone loss. *Maturitas*. 2011.

Libois A, Clumeck N, Kabeya K, Gerard M, Wit S, Poll B et al . Risk factors of osteopenia in VIH-infected women: no role of antiretroviral therapy. *Maturitas*. 2010.

Thompson M, Mugavero M, Amico K, Cargill V, Chang L, Gross R et al. Guidelines for Improving Entry Into and Retention in Care and Antiretroviral Adherence for Persons With VIH: Evidence-Based Recommendations From an International Association of Physicians. *Annals of Internal Medicine Clinical*. 2012.

Islam F, Wu J, Janson J, Wilson D. Relative risk of renal disease among people living with VIH: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2012.

Shahar E, Segal E, Rozen G, Shen-Orr Z, Hassoun G, Kedem E et al. Vitamin D status in young VIH infected women of various ethnic origins: Incidence of vitamin D deficiency and possible impact on bone density. *Clinical nutrition*. 2013.

Jones G, Hawkins K, Mullin R, Nepusz T, Naughton D, Sheeran P et al. Understanding how adherence goals promote adherence behaviours: a repeated measure observational study with VIH seropositive patients. *BMC public health*. 2012.

The International ADIS Society Scientific Working Group on HIV Cure: Towards an HIV cure: a global scientific strategy. 2013

Gupta R, Jordan M, Sultan B, Hill A, David D, Gregson J, et al. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naïve individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. 2012

Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis: Shiao S, Broun E, Arpad S, Yin M. *AIDS* 2013

CROI 2013: Complications of HIV Disease, Viral Hepatitis, and Antiretroviral Therapy. Luetkemeyer A, Havlir D, Currier J. 2013

CROI 2013: Advances in Antiretroviral Therapy. Taylor B, Wilkin T, Shalev N, Hammer S. 2013

5 Documentação acessória ao Projeto

5.1. Questionário

Questionário para avaliação da densidade mineral óssea através dos hábitos de vida

Data: ____/____/____

Data de nascimento: ____/____/____

Etnia: _____

Altura: _____ Peso: _____

1. Sofre de alguma doença? Sim ☐ Não ☐ 1.1 Qual? _____

Alimentação e hábitos

2. Quantas vezes por semana consome vegetais (couve, cenoura, cebola, alho, etc.)?

1 a 2 vezes ☐

3 a 4 vezes ☐

5 a 6 vezes ☐

3. Sofre de intolerância à lactose? Sim ☐ Não ☐

4. Quantas vezes por semana consome produtos lácteos?

1 a 2 vezes ☐

3 a 4 vezes ☐

5 a 6 vezes ☐

4.1. Quais? Iogurtes ☐ Leite ☐ Queijo ☐

5. Toma suplementos de cálcio? Sim ☐ Não ☐

6. Toma suplementos de vitamina D e multivitamínicos? Sim ☐ Não ☐

7. Consome álcool? Sim ☐ Não ☐

7.1 Se sim, quantas vezes por semana? 1 a 2 vezes ☐ 3 a 4 vezes ☐ 5 a 6 vezes ☐

8. Fuma? Sim ☐ Não ☐ Se sim, há quanto tempo? _____

9. Quantos cigarros por dia? _____

10. Quantos cafés consome por dia? 0 ☐ 1 a 2 ☐ 3 a 4 ☐ 5 a 6 ☐

11. Pratica exercício físico? Sim ☐ Não ☐ Quantas vezes por semana? _____

11.1 Que tipo de actividade? _____

12. Já sofreu alguma fractura? Sim ☐ Não ☐

13. Que medicamentos toma? _____

Dados do exame:

BMD da coluna lombar _____ BMD do colo do fémur _____ BMD do fémur total _____

T-score da coluna lombar _____ T-score do colo do fémur _____ T-score do fémur total _____

Z-score da coluna lombar _____ Z-score do colo do fémur _____ Z-score do fémur total _____

5.2 Pedido de autorização institucional

Trabalho de Investigação intitulado “Avaliação da densidade mineral óssea em pacientes infetados por VIH”.

Exmo(a). Senhor(a) Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra / Administrador da Unidade Hospitalar de Coimbra – Idealmed.

Cristina Isabel Oliveira Farinha, na qualidade de Investigador Principal, vem por este meio solicitar a Vossa Exa. autorização para a realização do trabalho de investigação acima mencionado no Serviço de Doenças Infeciosas/Serviço de Imagiologia – Osteodensitometria, com intuito de realizar um exame DEXA, em três períodos distintos, sendo o primeiro no início da terapêutica antirretroviral em pacientes infetados por VIH, e os seguintes realizados doze e vinte e quatro meses após o início da terapêutica, de modo a quantificar as alterações da densidade mineral óssea nestes pacientes.

Data:

Assinatura

5.3 Termo de consentimento informado

Avaliação da densidade mineral óssea em pacientes infetados por VIH

Eu, abaixo-assinado (NOME COMPLETO DO INDIVÍDUO PARTICIPANTE DO ESTUDO)

Fui informado de que o Estudo de Investigação acima mencionado se destina a avaliar a densidade mineral óssea antes e após (doze e vinte e quatro meses) do início da terapêutica antirretroviral, para correlacionar os efeitos da infeção VIH e terapêutica antirretroviral com a densidade mineral óssea.

Sei que neste estudo está prevista a realização de uma densitometria tendo-me sido explicado em que consistem e quais os seus possíveis efeitos.

Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos Participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto. Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado

Concordo que sejam efetuados os exames para realizar este estudo.

Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

Nome do Participante no estudo

Data

Assinatura

__/__/__

Assinatura do Investigador Responsável

5.4 Termo de responsabilidade do aluno

Trabalho de Investigação “Avaliação da densidade mineral óssea em pacientes infetados por VIH”

Cristina Isabel Oliveira Farinha

Na qualidade de Aluno, comprometo-me a executar o Trabalho Académico de Investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados, respeitando os princípios éticos e deontológicos e as normas internas da instituição.

Aluno

Data

Assinatura

_____/____/____

Instituição de Ensino

Curso

Ano

5.5 Direitos de Autor

Eu **Cristina Isabel Oliveira Farinha** abaixo-assinado que tenho conhecimento dos Estatutos da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Art. 31º do Despacho n.º 11719/2009 do Presidente do IPC de 23/03/2009, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 93 de 14 de Maio de 2009, e de que o Projeto de Investigação, realizado no âmbito do Mestrado em Radiologia - Especialidade Osteo-Articular, é propriedade da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

A gestão e a avaliação da investigação científica e tecnológica são da competência do Conselho Técnico-Científico, dependendo a sua utilização ou apresentação do parecer deste órgão.

Data

____/____/____

Assinatura

6 Curriculum Vitae do aluno



Europass- Curriculum Vitae

Informação pessoal

Apelido(s) / Nome(s) próprio(s)

Morada(s)

Telemóvel(s)

Correio(s) electrónico(s)

Nacionalidade

Data de nascimento

Sexo

Cédula Profissional


Farinha, Cristina Isabel Oliveira

Rua da Liberdade nº49 Rc/c
3045-399 Coimbra

965784649 / 913043326

farinha_cristina@hotmail.com

Portuguesa

22 de Agosto 1989

Feminino

c-0400493148

Emprego pretendido / Área funcional

Técnica de Radiologia

Experiência profissional

Datas
Função ou cargo ocupado
Principais actividades e
responsabilidades
Nome e morada do
empregador

Desde Outubro 2012
Técnica de Radiologia em regime voluntariado
Realização de exames de Ressonância Magnética e Osteodensitometria

Clínica de Imagiologia Médica – Imacentro/ Idealmed, Coimbra

Datas
Função ou cargo ocupado
Principais actividades e
responsabilidades
Nome e morada do
empregador

De 2 a 20 de Agosto de 2010
Técnica de Radiologia em regime voluntariado
Realização de exames de Radiologia Convencional, Tomografia Computorizada, Ressonância Magnética, Angiografia e Mamografia.

Hospital Central do Funchal

Educação e formação

Datas
Designação da qualificação
atribuída
Principais
disciplinas/competências
profissionais
Nome e tipo da organização
de ensino ou formação

09/ 2007 – 07/2011
Licenciatura em Radiologia

Realização de todos os exames da área de Radiologia de diagnóstico médico; programação, execução e avaliação de todas as técnicas radiológicas que intervêm na prevenção e promoção da saúde; utilização de técnicas e normas de protecção e segurança radiológica no manuseamento com radiações ionizantes.
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra
Rua 5 de Outubro, S. Martinho do Bispo 3040-997 Coimbra

Classificação final

14 valores

Aptidões e competências pessoais

Primeira língua
Outras língua (s)

Auto-avaliação
Nível europeu (*)

Inglês
Português

Compreensão				Conversação				Escrita	
Compreensão Oral		Leitura		Interacção oral		Produção oral			
B1	Utilizador independente	B1	Utilizador independente	B1	Utilizador independente	B1	Utilizador independente	B1	Utilizador independente

(*) [Nível do Quadro Europeu Comum de Referência \(CECR\)](#)

Aptidões e competências sociais

Capacidade de comunicar perante uma plateia, competência adquirida na apresentação de vários trabalhos escolares e comunicações livres.
Realização de voluntariado hospitalar (no hospital pediátrico de Coimbra) através da associação ACREDITAR desde Outubro 2011 até Junho 2012, desenvolvendo boa capacidade de lidar com crianças.

Aptidões e competências de organização

Boa capacidade para trabalhar em equipa, competência adquirida na integração da Comissão Organizadora das Jornadas de Radiologia da ESTeSC 2011 decorridas nos dias 25 e 26 de Março e outros eventos de índole estudantil

Aptidões e competências informáticas

Conhecimentos básicos de Informática em geral. Domínio básico do Software estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 19.0.

Informação adicional

Apresentações

Co-autora do Poster “Efeitos da Radiação na gestação” apresentado no II Congresso Internacional de Radiologia realizado nos dias 9 e 10 de Novembro de 2012 na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

Autora do Poster “Agentes de Contraste em Ecografia: Caracterização de lesões hepáticas focais” apresentado nas jornadas de Radiologia: novos avanços no estudo do abdómen realizadas nos dias 25 e 26 de Maio de 2012 na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

Trabalhos desenvolvidos

Co-autora do Artigo Científico “Avaliação de DAP e ESD nos Cuidados de Saúde Primários com recurso a equipamento portátil”, no âmbito da disciplina de Investigação Aplicada em Radiologia no ano lectivo de 2010/2011 com a classificação de 17 em 20 valores.

Cursos e Congressos

9 e 10 Novembro 2012
II Congresso Internacional de Radiologia, promovido pela Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

22 de Maio de 2010
Curso “Conversas Sobre o Abdómen” com a duração de 8 horas promovido pela ADCIB- Associação para o Desenvolvimento das Ciências Imagiológicas e dos Biossinais – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

19 e 20 Novembro 2010
Congresso Internacional de Radiologia – ESTES 30 anos, promovido pela ADCIB- Associação para o Desenvolvimento das Ciências Imagiológicas e dos Biossinais – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

5 de Dezembro de 2009
Curso “Sistema Nervoso Central da Clínica à Imagem” com a duração de 8 horas, promovido pela ADCIB- Associação para o Desenvolvimento das Ciências Imagiológicas e dos Biossinais – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra