



RELATO DE CASO

FRATURA POR FRAGILIDADE ÓSSEA EM
USUÁRIO DE ESQUEMA PrEP: RELATO DE CASOFRAGILITY FRACTURE IN PrEP
USER: A CASE REPORT

Larissa Lopes de Souza, Luisa Mesquita de Moraes

Resumo

A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP - do inglês Pre-Exposure Prophylaxis) é uma estratégia de prevenção contra o vírus HIV para pessoas não infectadas e que possuem um risco maior de contrair o vírus. O esquema consiste em dois medicamentos, o Tenofovir e a Emtricitabina. O Fumarato de Tenofovir Desoproxila foi associado a diminuição da densidade mineral óssea e risco aumentado de fraturas, apesar dessa associação ainda ser controversa. Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, adulto jovem, usuário do esquema PrEP, que sofreu uma fratura por fragilidade, tratada cirurgicamente, e que iniciou tratamento para melhora da qualidade óssea. Apesar da possibilidade do esquema PrEP ter um efeito deletério no osso, seu uso é plenamente justificado por prevenir a transmissão do HIV. O especialista em osteometabolismo tem como papel participar deste tratamento e utilizar as medidas disponíveis para evitar tais danos, estimulando a realização de exercícios físicos e realizando a suplementação de vitamina D e cálcio, além de realizar o tratamento adequado para osteoporose, quando necessário.

Descritores: Profilaxia pré-exposição (PrEP), Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), Fratura por baixo trauma, Efeitos adversos da PrEP no metabolismo ósseo.

Abstract

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is a biomedical intervention to prevent HIV infection in individuals who are at high risk of exposure. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), one of the antiretroviral agents used in PrEP, has been linked to reduced bone mineral density (BMD) and increased fracture risk, but the evidence is inconclusive. We present the case of a young adult male patient, a PrEP user, who sustained a low-trauma fracture, which required surgical management, and who initiated therapy to improve bone health. Despite the potential adverse effects of PrEP on bone metabolism, its benefits outweigh the risks by preventing HIV transmission. The role of the osteometabolism specialist is to monitor and optimize bone health in PrEP users, by promoting physical activity and supplementation with vitamin D and calcium, as well as providing appropriate treatment for osteoporosis when indicated.

Keywords: Pre-exposure prophylaxis (PrEP), Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), Low-trauma fracture, Adverse effects of PrEP on bone metabolism

INTRODUÇÃO

Desde seu surgimento na década de 80, a infecção pelo HIV e a AIDS têm sido um grande problema de saúde mundial. Apesar dos avanços no seu tratamento, ainda não existe uma cura, o que torna a prevenção a forma mais eficaz de combater essa doença. A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP - do inglês Pre-Exposure

Prophylaxis) é uma estratégia de prevenção contra o vírus HIV para pessoas não infectadas e que possuem um risco maior de contrair o vírus, e consiste no uso de medicação antirretroviral profilática.

A PrEP é indicada para qualquer pessoa em situação de vulnerabilidade para o HIV, como, por exemplo, aquelas que



frequentemente deixam de usar camisinha em suas relações sexuais (anais ou vaginais) ou fazem uso repetido de PEP (Profilaxia Pós-Exposição ao HIV). O esquema consiste em duas medicações, o Tenofovir e a Entricitabina, e existem duas modalidades de PrEP indicadas: a PrEP diária e a PrEP sob demanda. A PrEP diária consiste na tomada diária dos comprimidos, de forma contínua, indicada para qualquer pessoa em situação de vulnerabilidade ao HIV. Já a PrEP sob demanda consiste na tomada da PrEP somente quando a pessoa tiver uma possível exposição de risco ao HIV. Deve ser utilizada com a tomada de 2 comprimidos de 2 a 24 horas antes da relação sexual, + 1 comprimido 24 horas após a dose inicial de dois comprimidos + 1 comprimido 24 horas após a segunda dose. A PrEP sob demanda é indicada para pessoas que tenham habitualmente relação sexual com frequência menor do que duas vezes por semana e que consigam planejar quando a relação sexual irá ocorrer.¹

A relação entre o esquema PrEP e a diminuição da densidade mineral óssea é um tema de pesquisa que ainda não tem uma resposta definitiva. Alguns estudos sugerem que o uso prolongado da PrEP pode causar uma redução da densidade óssea em algumas pessoas, especialmente nas que tem outros fatores de risco, como idade avançada, baixo peso, tabagismo, alcoolismo, deficiência de vitamina D ou histórico familiar de osteoporose. Outros estudos, porém, não encontraram evidências de que a PrEP afete significativamente a saúde óssea. A possível explicação para essa associação pode estar no medicamento Tenofovir, um antirretroviral usado para o tratamento da infecção pelo HIV e hepatite B crônica, assim como no esquema PrEP. O Tenofovir pode interferir no metabolismo do cálcio e do fósforo nos rins, levando a uma perda de cálcio na urina e a uma diminuição da formação óssea. Além disso, o Tenofovir pode causar inflamação do pâncreas e do fígado, que são órgãos envolvidos na regulação do metabolismo ósseo. Portanto, o uso do Tenofovir pode resultar em uma redução da densidade mineral óssea e, portanto, aumentar o risco de fraturas patológicas, especialmente em pessoas que já têm outros fatores de risco, como idade avançada, baixo peso, tabagismo, alcoolismo, deficiência de vitamina D ou histórico familiar de osteoporose. O outro medicamento, a Entricitabina, não parece ter esse efeito.

Relatamos a seguir o caso de um paciente do sexo masculino, adulto jovem, usuário do esquema PrEP, que sofreu uma fratura por fragilidade, tratada cirurgicamente, e que iniciou tratamento para melhora da qualidade óssea.

RELATO DE CASO

O paciente GMA, 36 anos de idade, procurou o setor de pronto atendimento de urgência de ortopedia de um hospital da cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, com relato de dor e deformidade de punho esquerdo após queda da própria altura. Ao exame apresentava dor intensa a mobilização do punho, deformidade e edema. Encaminhado para exame radiográfico que evidenciou fratura de rádio distal com desvio (Figura 1). Após feito o diagnóstico, paciente foi imobilizado com tala gessada axilopalmar e encaminhado para o ortopedista especialista de mão do serviço de ortopedia no dia seguinte e foi indicado osteossíntese com placa bloqueada de rádio distal (Figura 2) como

tratamento definitivo para a fratura. Após o tratamento cirúrgico, foi encaminhado para acompanhamento ambulatorial com o cirurgião assistente e para a área de osteometabolismo devido a fratura ter ocorrido por baixo impacto.



Figura 1. Radiografias em AP e perfil evidenciando fratura do terço distal do rádio esquerdo.



Figura 2. Radiografias em AP e perfil após osteossíntese da fratura do terço distal do rádio esquerdo.

Durante a consulta com a Ortopedia Osteometabólica foram colhidos dados para a investigação sobre o que levou o paciente a ter uma fratura do terço distal do rádio por baixo impacto. Paciente GMA relata ser homossexual, não tem parceiro fixo e estava em uso de esquema PrEP há aproximadamente 4 anos, sendo que já fez uso da PrEP diária e da PrEP sob demanda, mas não sabe precisar por quanto tempo fez o uso de cada esquema. Sofreu fratura de rádio distal por queda da própria altura, portanto por baixo impacto. O paciente nega alergia à lactose, mas consome esporadicamente lácteos, tendo, portanto, baixa ingestão de cálcio. Pratica atividade física como pilates e caminhada em esteira 4 vezes por semana e tem hábitos intestinais normais. Nega diagnóstico de osteoporose nos pais, nega uso de

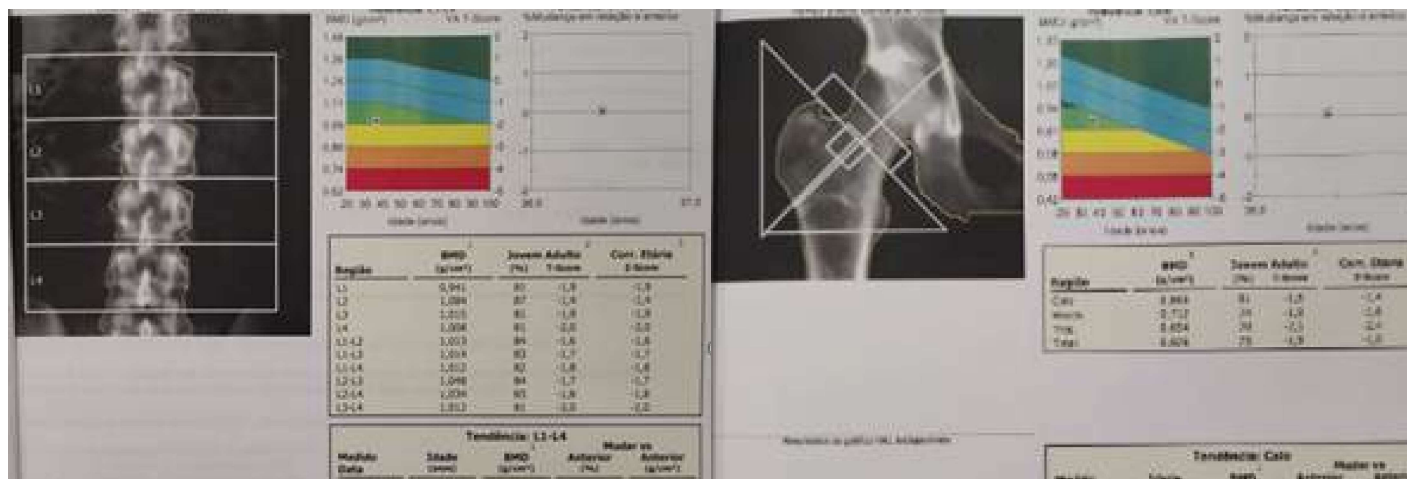


Figura 3. Densitometria Óssea – coluna e fêmur (exame cedido pelo paciente)

corticosteróides, nega tabagismo e relata etilismo social. É portador de síndrome do intestino irritável, mas está bem controlado em uso de medicação. Atualmente está em uso de Maleato de Trimebutina, Finasterida, Rosuvastatina e o esquema PrEP. Nega uso de inibidores de bomba de prótons e antidepressivos e nega cirurgias anteriores.

O paciente realizou uma densitometria óssea em um equipamento GE Lunar com resultado de L1-L4 com Z-score de -1,8, DMO 1,012, colo com Z-score de -1,4 e DMO 0,865 g/cm², fêmur total com Z-score de -1,8 e DMO 0,826 g/cm² levando a um diagnóstico densitométrico de massa óssea normal para a idade (Figura 3). Além disso, foram realizados exames laboratoriais que apresentaram os resultados anotados na Tabela 1. Foi realizada radiografia da coluna lombar e dorsal em AP e perfil sem alterações.

Exames	Valores
Fosfatase alcalina	72 U/L
Creatinina	0,87 mg/dL
Clearance de Creatinina	111 mL/min/1,73 m ²
Cálcio total	9,1 mg/dL
Cálcio iônico	1,19 mg/dL
PTH	34,1 pg/mL
Eletroforese de proteínas	Sem alterações
Testosterona livre	11,39 ng/dL
Testosterona total	416 ng/dL
SHBG	24,4 nmol/L
Vitamina D	23,3 ng/mL
Sorologia para HIV	Negativo

Tabela 1.

O paciente iniciou tratamento com Ácido Zoledrônico venoso anual e foi indicado densitometria óssea anual e acompanhamento do marcador de reabsorção óssea CTX-1. Também foi prescrito vitamina D na dosagem de 50 mil UI por 8 semanas (1 vez por semana) e prescrito sequenciamento para vitamina D 14 mil UI (1 vez por semana), além de um comprimido diário de cálcio citrato malato 500 mg no almoço diariamente e foi orientado aumentar o consumo diário de cálcio alimentar principalmente através dos lácteos. O paciente também foi orientado a manter atividade física com impacto e exposição solar. A próxima densitometria óssea será realizada em um ano do exame inicial. Como no Brasil, o Tenofovir é a única medicação distribuída para PrEP, o paciente foi orientado, pelo médico assistente que prescreveu o esquema PrEP, a suspender o medicamento.

DISCUSSÃO

Atualmente, há uma preocupação crescente com a saúde óssea dos pacientes portadores de HIV, nos quais o risco de fraturas por fragilidade é de 35 a 68% maior do que na população geral, e em pacientes cerca de 10 anos mais jovens.² Além de estar sujeito aos fatores de risco habituais, como tabagismo e alcoolismo, esse grupo apresenta maior prevalência de hipogonadismo, sarcopenia e coinfeção com Hepatite C. Ademais, a própria infecção pelo HIV induz um estado pró-inflamatório crônico. Em termos celulares, promove o desequilíbrio das vias reguladoras do metabolismo ósseo, com aumento da produção de RANKL e diminuição da produção de osteoprotegerina, favorecendo a atividade osteoclástica e consequente reabsorção óssea, e reduzindo a formação óssea.³

Entretanto, outro fator de risco significativo para a diminuição da massa óssea são as drogas utilizadas no tratamento e profilaxia da infecção por HIV, que abrange também pacientes HIV-negativos em uso do esquema PrEP. Segundo a literatura, o início da terapia antirretroviral está associado a uma diminuição da massa óssea, semelhantes à promovida pelo uso de corticosteróides, porém regimes que utilizam tenofovir foram descritos como mais prejudiciais, sendo essa droga uma das mais



utilizadas no esquema PrEP.⁴ A perda de massa óssea descrita foi em torno de 1 a 2% nos pacientes em uso da profilaxia, que são, em sua maioria, jovens e saudáveis, mas preocupa-se com o efeito que o uso do PrEP possa ter no risco de fraturas a longo prazo.⁵

Um estudo randomizado, duplo-cego, foi realizado com 498 pacientes soronegativos, no qual foi comparada a densidade mineral óssea entre os grupos submetidos ao tratamento com Emtricitabina e Tenofovir e o grupo placebo. Foi observada, ao final de 24 semanas, uma pequena mas significativa diminuição da densidade mineral óssea no grupo que fez uso do esquema PrEP.⁶

Apesar de ser considerado de modo geral seguro, o medicamento Tenofovir já foi associado a toxicidade renal, endócrina e óssea, causando disfunção tubular e excreção aumentada de fósforo, aumento nos níveis de paratormônio e aumento dos marcadores de turnover ósseo. Em um estudo realizado com pacientes adolescentes e jovens adultos HIV-negativos, os efeitos hormonais se mostraram mais significativos do que a toxicidade renal, e em um estudo realizado com pacientes adultos, os marcadores de turnover ósseo encontraram-se aumentos, sem haver, necessariamente, disfunção renal associada. Entretanto, é possível que os efeitos renais sejam mais acentuados com o uso prolongado da medicação, ou em pacientes HIV-positivos, mais velhos ou com problemas renais prévios.^{7,8}

Como forma de atenuar os efeitos da medicação na massa óssea, foram observados benefícios com a suplementação simultânea de cálcio e vitamina D, e a realização de exercícios resistidos.⁹ Além disso, a diminuição da massa óssea parece regredir após interrupção do uso do Tenofovir.¹⁰

Sabe-se que o uso do esquema PrEP é eficaz na prevenção da contaminação pelo HIV, e que esse benefício supera o possível efeito deletério que a medicação pode ter nos ossos. Sendo assim, é fundamental que o paciente em uso do PrEP seja acompanhado por um especialista em osteometabolismo, evite outras causas modificáveis de osteoporose, como álcool e tabaco, e realize as medidas profiláticas recomendadas, garantindo, dessa forma, o melhor resultado possível em seu tratamento de maneira completa.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. (2022). PrEP (Profilaxia Pré-Exposição). Recuperado em 26 outubro, 2023, de <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/prevencao-combinada/prep-profilaxia-pre-exposicao/prep-profilaxia-pre-exposicao>
2. Biver E. Osteoporosis and HIV Infection. *Calcif Tissue Int.* 2022 May;110(5):624-640. doi: 10.1007/s00223-022-00946-4. Epub 2022 Jan 30. PMID: 35098324; PMCID: PMC9013331.
3. Biver E, Calmy A, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari HA, Ferrari S, Frey D, Kressig RW, Lamy O, Lippuner K, Suhm N, Meier C. Diagnosis, prevention, and treatment of bone fragility in people living with HIV: a position statement from the Swiss Association against Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019 May;30(5):1125-1135. doi: 10.1007/s00198-018-4794-0. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30603840.
4. Brown TT, Yuhass K, Mayer KH, Landovitz RJ, Marzinke MA, Hendrix CW, Chen YQ, Klingman KL, Chege W, McCauley MB, Gulick RM, Wilkin TJ. Bone changes with candidate PrEP regimens containing tenofovir disoproxil fumarate and/or maraviroc and/or emtricitabine in US men and women: HPTN 069/ACTG A5305. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Feb 2;77(2):500-506. doi: 10.1093/jac/dkab400. PMID: 34791296; PMCID: PMC9097256.
5. Yin MT, Brown TT. HIV and Bone Complications: Understudied Populations and New Management Strategies. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016 Dec;13(6):349-358. doi: 10.1007/s11904-016-0341-9. PMID: 27730445.
6. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, Ramirez-Cardich ME, Namwongprom S, Chodacki P, de Mendonca LM, Wang F, Lama JR, Chariyalertsak S, Guanira JV, Buchbinder S, Bekker LG, Schechter M, Veloso VG, Grant RM; Preexposure Prophylaxis Initiative Study Team. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2015 Aug 15;61(4):572-80. doi: 10.1093/cid/civ324. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25908682; PMCID: PMC4565984.
7. Havens PL, Stephensen CB, Van Loan MD, Schuster GU, Woodhouse LR, Flynn PM, Gordon CM, Pan CG, Rutledge B, Liu N, Wilson CM, Hazra R, Hosek SG, Anderson PL, Seifert SM, Kapogiannis BG, Mulligan K; Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions 117 study team. Decline in Bone Mass With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Is Associated With Hormonal Changes in the Absence of Renal Impairment When Used by HIV-Uninfected Adolescent Boys and Young Men for HIV Preexposure Prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2017 Feb 1;64(3):317-325. doi: 10.1093/cid/ciw765. Epub 2016 Nov 15. PMID: 28013265; PMCID: PMC6366053.
8. Nickolas TL, Yin MT, Hong T, Mugwanya KK, Branch AD, Heffron R, Ramalho J, Nandakumar R, Dworakowski E, Wanga V, Mugo NR, Ronald A, Celum C, Donnell D, Batten JM, Wyatt CM; Partners PrEP Study Team. Impact of Tenofovir-Based Pre-exposure Prophylaxis on Biomarkers of Bone Formation, Bone Resorption, and Bone Mineral Metabolism in HIV-Negative Adults. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Jul 28;6(10):ofz338. doi: 10.1093/ofid/ofz338. PMID: 31660332; PMCID: PMC6778426.
9. Bi X, Liu F, Zhang X, Wang H, Ye Z, Yun K, Huang X, Ding H, Geng W, Xu J. Vitamin D and Calcium Supplementation Reverses Tenofovir-Caused Bone Mineral Density Loss in People Taking ART or PrEP: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2022 Mar 31;9:749948. doi: 10.3389/fnut.2022.749948. PMID: 35433788; PMCID: PMC9008884.
10. Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Anderson PL,



Guanira J, Chariyalertsak S, Buchbinder SP, Bekker LG, Schechter M, Grinsztejn B, Grant RM. Brief Report: Recovery of Bone Mineral Density After Discontinuation of Tenofovir-Based HIV Pre-exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Oct 1;76(2):177-182. doi: 10.1097/QAI.0000000000001475. PMID: 28639995; PMCID: PMC5597476.