

**IMUNOFENOTIPAGEM DE LINFÓCITOS T E A PATOGÊNESE DA PERDA ÓSSEA EM  
PACIENTES COM HIV SOB SUPRESSÃO VIRAL**

**T-LYMPHOCYTE IMMUNOPHENOTYPING AND THE PATHOGENESIS OF BONE LOSS IN  
HIV PATIENTS WITH VIRAL SUPPRESSION**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.061-040>

**Gregório Otto Bento de Oliveira**  
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

**Rosimeire Faria do Carmo**  
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

**Grazieli Aparecida Huppes**  
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

**Luciana Gobbi**  
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

**Lidiane Ferreira da Silva**  
Universität Klinikum Bonn – Deutschland. GER

**Antônio Alves Urani**  
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

**Janis Pollyane Machado Lopes Magalhaes**  
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

**Pablo Fernandes Balieiro**  
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

**Carlos José Eduardo Loiola de Sousa**  
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

**Camille Silva Florencio**  
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

**Resumo**

Com a introdução da terapia antirretroviral combinada (TARV), a expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) aumentou significativamente, transformando a infecção em uma condição crônica. Contudo, o envelhecimento dessa população trouxe à tona uma incidência elevada de comorbidades, como a perda óssea precoce, exacerbada pela inflamação sistêmica persistente e ativação imune crônica. A avaliação dos fenótipos de subpopulações de linfócitos T CD<sup>4+</sup> e CD<sup>8+</sup> estão associados à redução da densidade mineral óssea (DMO) em pacientes vivendo com HIV com carga viral controlada. A

avaliação dos exames de densitometria óssea (DXA) e análises de imunofenotipagem por citometria de fluxo, é viável para a detecção dos linfócitos diretamente relacionado a redução da densidade óssea nos pacientes HIV. É essencial investigar os marcadores de regulação (PD-1, CTLA-4), ativação (HLA-DR), proliferação (Ki-67) e produção de citocinas. Os pacientes HIV em controle viral, é observado uma alta prevalência de alterações ósseas, como osteopenia e osteoporose. Os estudos demonstram que pacientes com osteopenia apresentaram maior atividade proliferativa em linfócitos T e uma quantidade reduzida de células regulatórias ( $CD^{4+}$ ,  $CD^{3+}$ ,  $CTLA^{-4+}$  e  $CD^{8+}$ ,  $CD^{3+}$  e  $PD^{-1+}$ ) comparados aos pacientes com DMO normal. Além disso, é observado um aumento na expressão de marcadores de ativação (HLA-DR e  $CD^{69}$ ) e desequilíbrio na produção de citocinas inflamatórias, como TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ . Entende-se que perfis específicos de linfócitos circulantes e a disfunção regulatória desempenham um papel relevante na patogênese da perda óssea em PVHA (Pacientes Vivendo com HIV Controlado).

**Palavras-chave:** Densidade Mineral Óssea; HIV/AIDS; Inflamação Crônica; Linfócitos T; Osteoimunologia.

### Abstract

With the introduction of combination antiretroviral therapy (cART), the life expectancy of people living with HIV/AIDS (PLWHA) has increased significantly, transforming the infection into a chronic condition. However, the aging of this population has brought to light a high incidence of comorbidities, such as premature bone loss, exacerbated by persistent systemic inflammation and chronic immune activation. Phenotypic assessment of  $CD^{4+}$  and  $CD^{8+}$  T-cell subpopulations is associated with reduced bone mineral density (BMD) in patients living with HIV who have controlled viral loads. Evaluating bone densitometry (DXA) scans and performing flow cytometry-based immunophenotyping are viable methods for detecting the lymphocytes directly linked to reduced bone density in HIV patients. It is essential to investigate markers of regulation (PD-1, CTLA-4), activation (HLA-DR), proliferation (Ki-67), and cytokine production. A high prevalence of bone abnormalities, such as osteopenia and osteoporosis, is observed in HIV patients with controlled viral loads. Studies demonstrate that patients with osteopenia exhibit higher T-cell proliferative activity and reduced numbers of regulatory cells ( $CD^{4+}CD^{3+}CTLA^{-4+}$  and  $CD^{8+}CD^{3+}PD^{-1+}$ ) compared to patients with normal BMD. Furthermore, increased expression of activation markers (HLA-DR and  $CD^{69}$ ) and an imbalance in the production of inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ , are observed. Specific circulating lymphocyte profiles and regulatory dysfunction are understood to play a significant role in the pathogenesis of bone loss in PLWHA (patients living with controlled HIV).

**Keywords:** Bone Mineral Density; HIV/AIDS; Chronic Inflammation; T Lymphocytes; Osteoimmunology.

## 1 INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e o subsequente desenvolvimento e implementação da terapia antirretroviral combinada (TARV), o cenário global da infecção sofreu uma mudança paradigmática dramática. O que antes era uma sentença de morte rápida causada pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) transformou-se em uma condição crônica gerenciável, caracterizada por uma redução substancial na morbidade e mortalidade associadas ao vírus. Este sucesso terapêutico permitiu que as pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) alcançassem idades mais avançadas, resultando em um aumento demográfico expressivo de indivíduos acima dos 50 anos vivendo com o vírus. No entanto, este aumento na expectativa de vida revelou novos desafios clínicos: o surgimento precoce de comorbidades dependentes da idade, que ocorrem mais cedo em PVHA do que na população geral negativa para o HIV. Entre estas condições, destacam-se as doenças cardiovasculares, neurocognitivas e, centralmente para este estudo, as doenças ósseas metabólicas, que representam uma preocupação crescente para a qualidade de vida a longo prazo desses pacientes.

A homeostase esquelética é mantida por um processo dinâmico e contínuo de remodelação óssea, orquestrado pelo equilíbrio entre a formação óssea pelos osteoblastos e a reabsorção pelos osteoclastos. Em condições fisiológicas ideais, o sistema imunológico atua como um regulador benéfico deste processo. Contudo, na presença de patologias que induzem disfunção imunológica, como a infecção pelo HIV, esse equilíbrio é rompido, favorecendo a reabsorção óssea e levando a quadros de osteopenia e osteoporose. A etiologia da perda óssea em PVHA é complexa e multifatorial, envolvendo uma interação entre fatores tradicionais de risco — como envelhecimento natural, baixo índice de massa corporal, tabagismo, hipogonadismo e menopausa — e fatores especificamente relacionados ao HIV e seu tratamento. O uso contínuo da TARV, embora essencial para a supressão viral, tem sido associado a efeitos deletérios no metabolismo ósseo, particularmente regimes contendo inibidores de protease e análogos de nucleosídeos como o tenofovir, que podem exacerbar a perda de densidade mineral óssea (DMO), especialmente nos primeiros anos de tratamento.

Um mecanismo central na patogênese da perda óssea no contexto do HIV é a inflamação crônica sistêmica. Mesmo em pacientes com carga viral indetectável devido à TARV eficaz, observa-se uma ativação imune persistente. Este estado inflamatório é impulsionado, em parte, pela depleção precoce de células T CD<sup>4+</sup> na mucosa gastrointestinal, o que compromete a barreira intestinal e permite a translocação de produtos microbianos para a circulação sistêmica. Esse fenômeno desencadeia uma cascata de respostas imunes que resultam na circulação elevada de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral

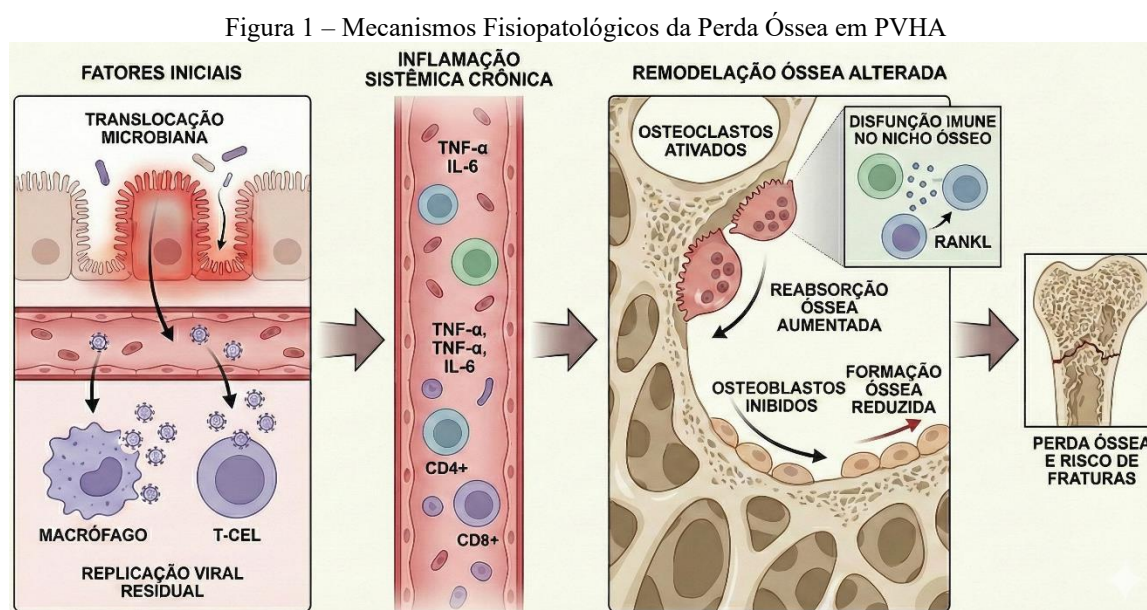
alfa ( $TNF\alpha$ ) e o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), ambos conhecidos por estimular a osteoclastogênese e promover a reabsorção óssea. A interface entre o sistema imune e o tecido ósseo, denominada osteoimunologia, evidencia que células imunes ativadas e as citocinas por elas secretadas são determinantes críticos na regulação da densidade óssea, transformando a inflamação crônica em um motor de deterioração esquelética.

Além da inflamação generalizada, alterações fenotípicas específicas nas subpopulações de linfócitos T desempenham um papel crucial. A estimulação antigênica persistente no HIV leva ao desenvolvimento de perfis celulares de imunossenescência e exaustão, caracterizados pela expressão de marcadores como PD-1 e CTLA-4, bem como pela hiperativação celular evidenciada por marcadores como HLA-DR e  $CD^{38}$ . As células T reguladoras (Tregs), que em condições normais limitariam a inflamação e inibiriam a diferenciação de osteoclastos — inclusive através da via CTLA-4 —, podem apresentar disfunções ou desequilíbrios numéricos em PVHA. Estudos sugerem que a capacidade dessas células de modular a resposta inflamatória e proteger a massa óssea pode estar comprometida, contribuindo para a patogênese da osteoporose. A reconstituição imune após o início da TARV, embora benéfica para a sobrevivência, paradoxalmente cria um ambiente inflamatório transitório que também pode favorecer a perda óssea, demonstrando que a recuperação quantitativa de células T  $CD^{4+}$  não implica necessariamente na restauração completa da homeostase funcional imuno-esquelética.

Apesar do conhecimento acumulado sobre os fatores de risco clínicos, ainda existem lacunas significativas na compreensão de como perfis imunofenotípicos específicos de linfócitos T se correlacionam com a saúde óssea em PVHA que mantêm controle virológico a longo prazo. A literatura carece de estudos detalhados que avaliem simultaneamente a DMO e a expressão de marcadores de ativação, senescência, exaustão e produção intracelular de citocinas em subpopulações de células T  $CD^{4+}$  e  $CD^{8+}$  nesta população específica. A identificação de biomarcadores celulares associados à perda óssea poderia oferecer novas ferramentas para o monitoramento clínico e estratégias terapêuticas direcionadas. Portanto, este estudo se justifica pela necessidade de elucidar os mecanismos imunológicos subjacentes à osteopenia e osteoporose em PVHA (Pacientes Vivendo com HIV Controlado) com carga viral suprimida, investigando a hipótese de que a persistência de subpopulações de linfócitos T hiperativados e disfuncionais contribui independentemente para a degeneração óssea. O objetivo central é avaliar e caracterizar esses fenótipos linfocitários e sua associação com o estado da densidade mineral óssea nesta população vulnerável.

## 2 MECANISMOS CELULARES E MOLECULARES DA OSTEOIMUNOLOGIA NA PATOGÊNESE DA PERDA ÓSSEA EM PVHA

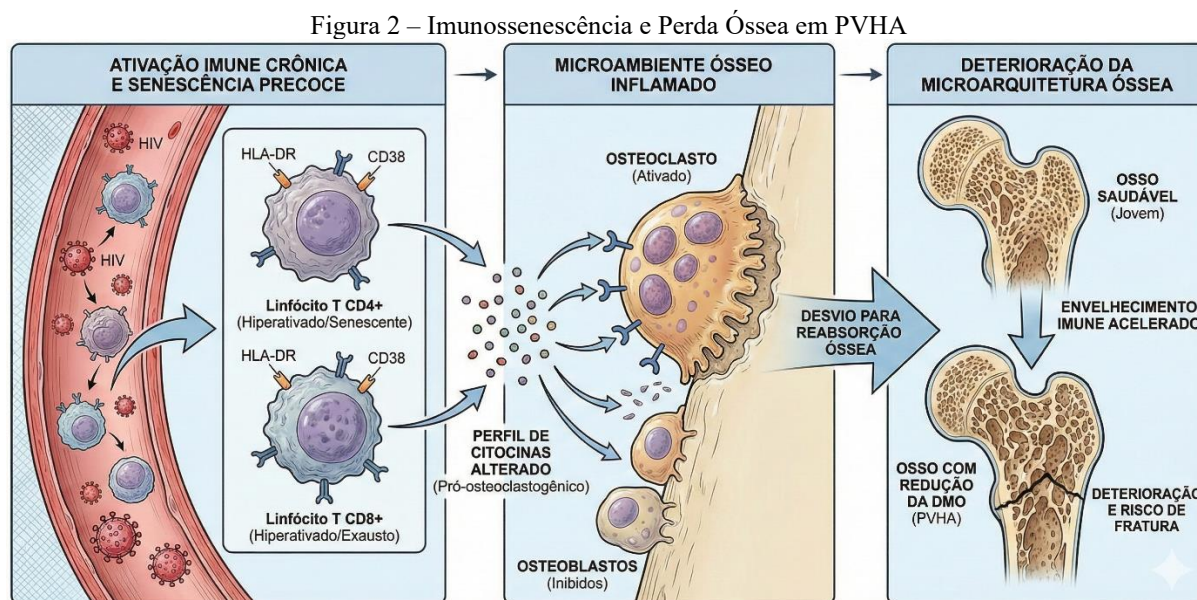
A osteoimunologia consolidou-se como um campo de investigação fundamental para desvendar as complexas interações entre o sistema esquelético e o sistema imunológico, especialmente no contexto da infecção crônica pelo HIV. Esta disciplina foca na "interface imuno-esquelética", na qual células imunes e ósseas compartilham microambientes na medula e utilizam moléculas sinalizadoras comuns, como citocinas e fatores de transcrição, para regular mutuamente a hematopoiese e a remodelação óssea. Em indivíduos vivendo com HIV/AIDS (PVHA), a homeostase desse sistema é frequentemente rompida, mesmo na presença de terapia antirretroviral (TARV) supressiva. A persistência de um estado inflamatório sistêmico, alimentado pela translocação de produtos microbianos e pela replicação viral residual, estabelece um ambiente propício para a desregulação da atividade de osteoclastos e osteoblastos. A compreensão atual sugere que a perda óssea não é apenas uma consequência passiva da inflamação, mas um processo ativo impulsionado por alterações funcionais nas células imunes que residem ou migram para o nicho ósseo, **Figura 1** (Okamoto et al., 2017; Dar et al., 2018; Biver, 2022).



Fonte: (Adaptada). Biver, 2022

Um dos pilares patogênicos identificados é a ativação imune crônica e a senescência celular precoce. Em PVHA, observa-se uma expansão anômala de subpopulações de linfócitos T  $CD4^{+}$  e  $CD8^{+}$  que apresentam fenótipos de hiperativação (expressão de HLA-DR e  $CD38$ ) e exaustão. Essas células "envelhecidas" imunologicamente secretam perfis alterados de citocinas que favorecem a osteoclastogênese, mimetizando processos observados no envelhecimento biológico avançado, porém ocorrendo precocemente. A correlação entre o aumento dessas células senescentes e a redução da densidade

mineral óssea (DMO) indica que o envelhecimento do sistema imune (imunossenescência) é um determinante crítico, capaz de induzir a deterioração da microarquitetura óssea independentemente dos fatores de risco tradicionais. A inflamação crônica atua, portanto, como um acelerador do metabolismo ósseo, desviando o equilíbrio para a reabsorção, **Figura 2** (Nasi et al., 2017; Titanji et al., 2020; Weitzmann, 2017).

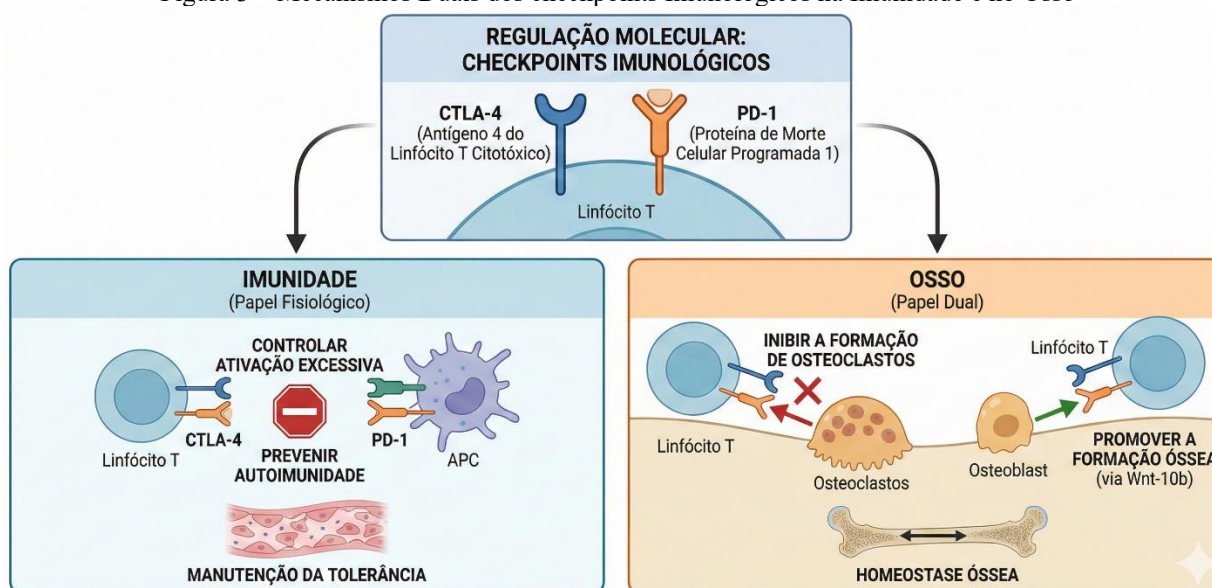


Fonte: (Adaptação). Titanji et al., 2020

A regulação molecular desse processo envolve *checkpoints* imunológicos, como o Antígeno 4 do Linfócito T Citotóxico (CTLA-4) e a Proteína de Morte Celular Programada 1 (PD-1), que desempenham papéis duais na imunidade e no osso. Fisiologicamente, o CTLA-4 é essencial para controlar a ativação excessiva de células T e prevenir a autoimunidade, **Figura 3**. Evidências apontam que a sinalização via CTLA-4 também possui propriedades osteoanabólicas, promovendo a formação óssea através da indução da via Wnt-10b e inibindo a formação de osteoclastos. No entanto, em pacientes com HIV que apresentam osteopenia, verifica-se uma redução nas subpopulações de células T que expressam CTLA-4, **Figura 4**. A perda dessas células regulatórias priva o tecido ósseo de um mecanismo de proteção vital, deixando-o vulnerável à ação destrutiva da inflamação sistêmica e sugerindo que a falha na contrarregulação imune é um mecanismo chave na perda óssea viral (Roser-Page et al., 2018; Weitzmann, 2017).

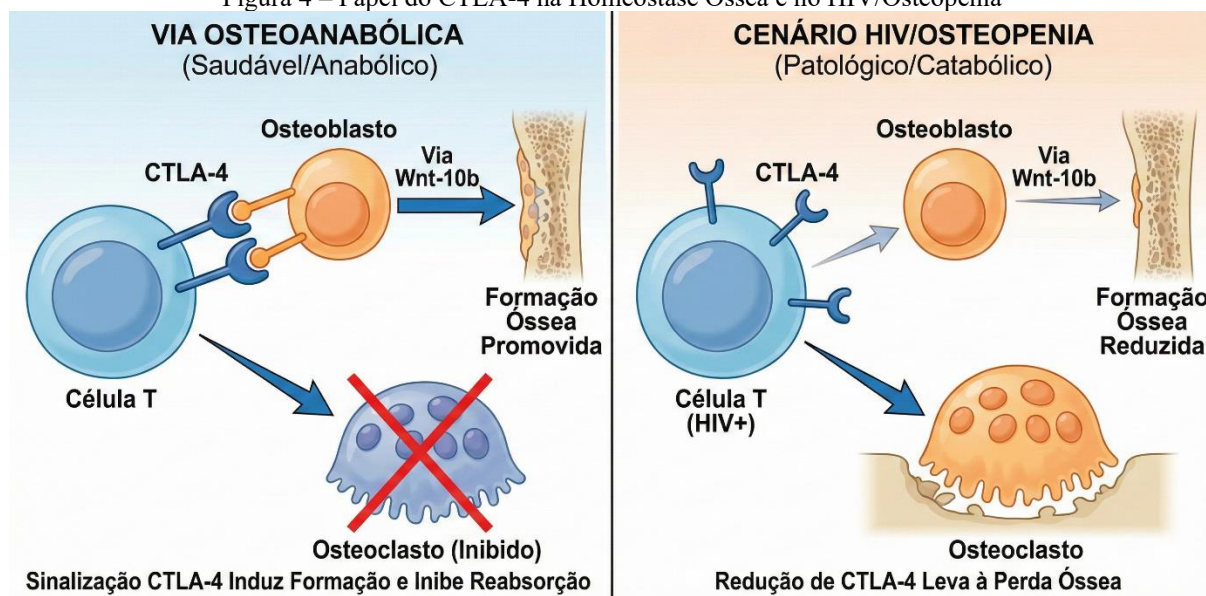


Figura 3 – Mecanismos Duais dos checkpoints Imunológicos na Imunidade e no Osso



Fonte: (Adaptada). Roser-Page et al., 2018

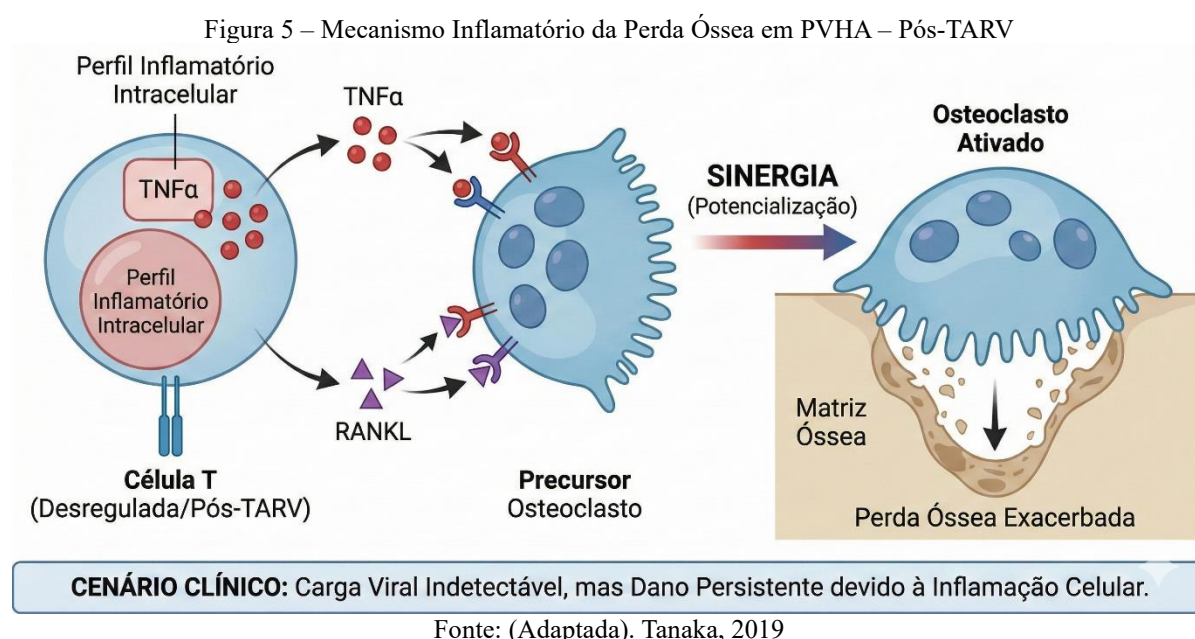
Figura 4 – Papel do CTLA-4 na Homeostase Óssea e no HIV/Osteopenia



Fonte: (Adaptada). Weitzmann, 2017

O desequilíbrio na produção de citocinas intracelulares por linfócitos T constitui outro mecanismo molecular determinante. A análise fenotípica revela que, em PVHA com comprometimento ósseo, há uma polarização para a produção de citocinas pró-reabsortivas, como o Fator de Necrose Tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ), em detrimento de citocinas com potencial regulador ou anti-osteoclastogênico, como o Interferon-gama ( $IFN\gamma$ ), em contextos específicos. O  $TNF\alpha$  atua sinergicamente com o RANKL para potencializar a diferenciação e ativação dos osteoclastos, exacerbando a perda de matriz óssea. Este perfil inflamatório intracelular é frequentemente observado em células T que, embora presentes numericamente após a TARV,

permanecem funcionalmente desreguladas, perpetuando o ciclo de dano tecidual esquelético mesmo em pacientes com carga viral indetectável, **Figura 5** (Titanji et al., 2018; Tanaka, 2019).

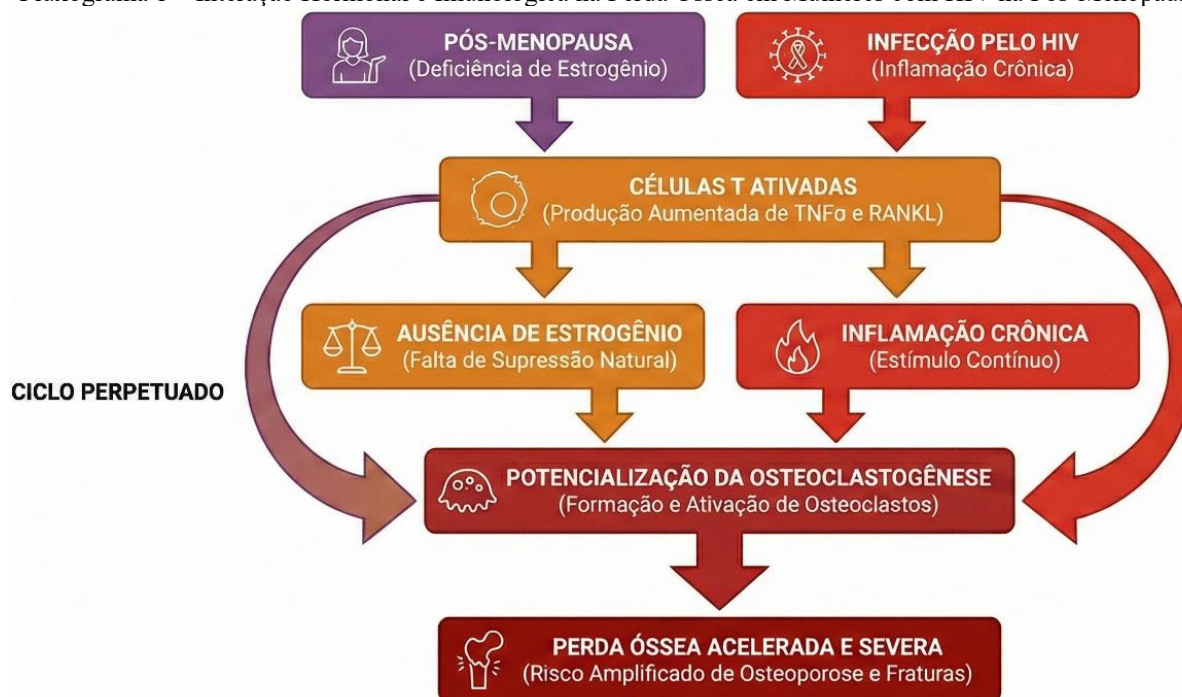


A dimensão hormonal, especificamente em mulheres vivendo com HIV na pós-menopausa, interage de forma complexa com esses vetores imunológicos. A deficiência de estrogênio, característica da menopausa, resulta na perda de um importante supressor natural da reabsorção óssea e da ativação de células T. Quando somada à inflamação crônica induzida pelo HIV, cria-se um cenário de risco amplificado para osteoporose e fraturas. Estudos indicam que mulheres com HIV experimentam uma perda óssea mais acelerada e severa do que mulheres não infectadas na mesma fase da vida, sugerindo que o hipoestrogenismo pode potencializar a expressão de citocinas inflamatórias e a ativação celular, superando os mecanismos compensatórios do tecido ósseo, **Fluxograma 1** (Starup-Linde et al., 2020; Silva et al., 2023).

As comorbidades metabólicas associadas ao uso prolongado de TARV e ao próprio vírus adicionam outra camada de complexidade. A resistência à insulina, dislipidemias e alterações na composição corporal são frequentes nessa população e contribuem para um estado inflamatório sistêmico de baixo grau. Além disso, a deficiência de vitamina D, altamente prevalente em PVHA, compromete a mineralização óssea e a regulação imunológica. Certos antirretrovirais podem induzir estresse oxidativo e disfunção mitocondrial nas células, fatores que favorecem a senescência celular e a perda óssea.



Fluxograma 1 – Interação Hormonal e Imunológica na Perda Óssea em Mulheres com HIV na Pós-Menopausa



Fonte: (Adaptada). Silva et al., 2023

Portanto, o manejo clínico deve considerar não apenas a carga viral, mas também o perfil metabólico e nutricional, visto que a glicotoxicidade e a lipotoxicidade podem exacerbar a disfunção osteoimune (Caeran et al., 2022; Abreu et al., 2022).

A qualidade da reconstituição imune após o início da TARV é um preditor importante da saúde óssea a longo prazo. A recuperação numérica de células  $CD^{4+}$  não garante a restauração funcional completa do sistema imune. Pacientes que apresentam uma recuperação lenta ou incompleta das células  $CD^{4+}$ , ou que mantêm uma razão  $CD4/CD8$  invertida, tendem a apresentar maiores níveis de ativação imune residual e, consequentemente, maior perda óssea. A cinética de recuperação das células T reflete a capacidade do organismo de restabelecer a homeostase; falhas nesse processo resultam na persistência de um ambiente pró-inflamatório que continua a estimular a reabsorção óssea anos após o início do tratamento (Chen et al., 2022; Domínguez-Domínguez et al., 2022).

A patogênese da perda óssea em PVHA é multifatorial, emergindo da convergência entre inflamação crônica, imunossenescência, desregulação hormonal e toxicidade metabólica. A identificação de biomarcadores celulares específicos, como a expressão reduzida de CTLA-4 e o aumento de células T produtoras de  $TNF\alpha$ , oferece novas perspectivas para o monitoramento e estratificação de risco desses pacientes. O futuro do tratamento exige uma abordagem integrada que vise não apenas a supressão viral, mas também a modulação da inflamação e a preservação da competência imunológica regulatória, protegendo assim a integridade do sistema esquelético frente ao envelhecimento acelerado (Pinheiro, 2023).

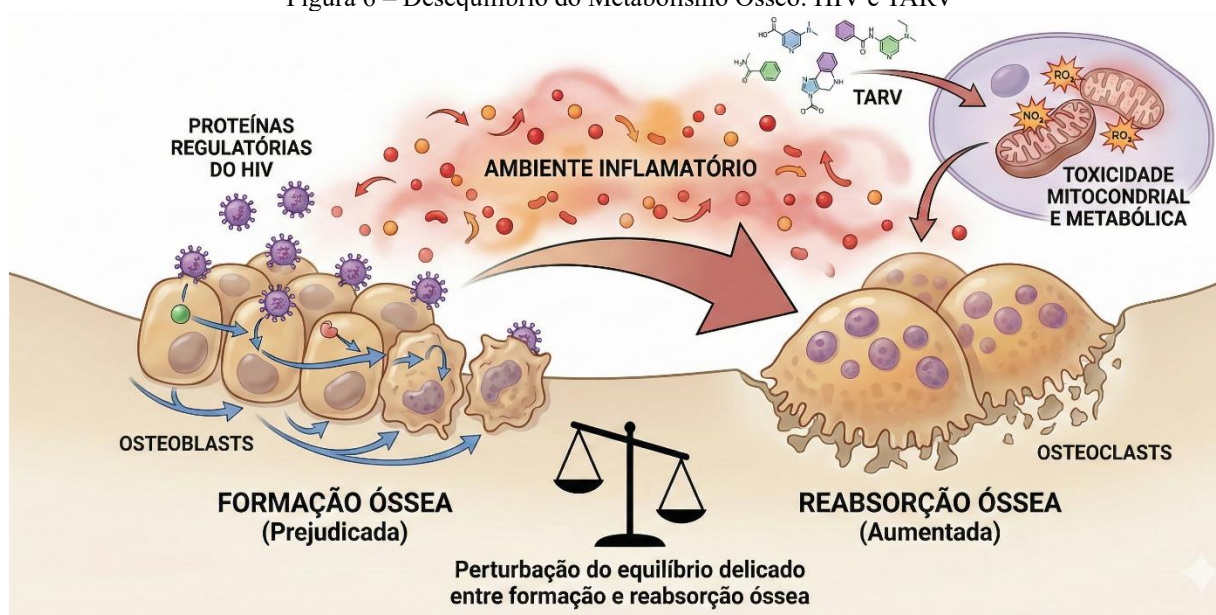
### 3 A DUALIDADE TERAPÊUTICA: IMPACTOS DA INFECÇÃO PELO HIV E DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NA INTEGRIDADE DO SISTEMA ESQUELÉTICO

A transformação epidemiológica da infecção pelo HIV, impulsionada pelo sucesso da Terapia Antirretroviral (TARV), converteu o que antes era uma sentença fatal em uma condição crônica manejável, resultando em um aumento substancial na longevidade das Pessoas Vivendo com HIV/AIDS (PVHA). Contudo, essa vitória médica trouxe consigo novos desafios clínicos, especificamente o envelhecimento acelerado dessa população, que agora enfrenta uma prevalência elevada de comorbidades geriátricas, como a osteoporose, em idades mais precoces do que a população geral. A literatura científica contemporânea tem se voltado intensamente para a compreensão da perda óssea neste grupo, reconhecendo que a etiologia da desmineralização é complexa e sinérgica. O declínio da massa óssea não é apenas um subproduto do envelhecimento cronológico natural, mas sim o resultado de uma interação deletéria entre a senescência biológica, a toxicidade medicamentosa acumulada e, fundamentalmente, o estado inflamatório crônico e persistente que caracteriza a infecção pelo HIV, mesmo sob supressão viral eficaz (Warriner; Mugavero; Overton, 2014a; Weitzmann, 2017).

A patogênese da fragilidade esquelética em PVHA é multifacetada, operando através de mecanismos que se sobrepõem e se potencializam. A perda da densidade mineral óssea (DMO) emerge de uma combinação heterogênea de variáveis que diferem de indivíduo para indivíduo. De um lado, existem os fatores intrínsecos ao hospedeiro e ao seu estilo de vida; do outro, os efeitos diretos da replicação viral e as consequências metabólicas do tratamento farmacológico. Essa rede causal inclui desde a polifarmácia necessária para o manejo de múltiplas condições até os efeitos sistêmicos da própria viremia. Estudos recentes destacam que a saúde óssea é comprometida por uma tempestade perfeita de eventos biológicos e comportamentais, exigindo uma abordagem clínica que vá além do controle da carga viral e contemple a preservação da integridade estrutural do esqueleto (Abreu et al., 2022; Amorosa; Tebas, 2006b; Biver, 2022; Caeran et al., 2022; Oliveira et al., 2022; Stone et al., 2010).

Aprofundando-se nos determinantes dessa condição, a literatura categoriza as causas da hipomineralização em três eixos principais. Primeiramente, os fatores tradicionais de risco, que incluem o envelhecimento natural, baixo índice de massa corporal (IMC) e deficiências hormonais ou metabólicas. Em segundo lugar, os fatores comportamentais modificáveis desempenham um papel crucial, como o tabagismo, o consumo excessivo de álcool, o uso de drogas ilícitas, o sedentarismo e deficiências nutricionais, notadamente a baixa ingestão ou absorção de cálcio e vitamina D. Existem os fatores decorrentes da interação hospedeiro-vírus. Neste cenário, as proteínas regulatórias do próprio HIV alteram o metabolismo celular, enquanto a TARV pode induzir toxicidade mitocondrial e metabólica, criando um ambiente inflamatório que perturba o equilíbrio delicado entre formação e reabsorção óssea, **Figura 6** (Warriner; Mugavero; Overton, 2014).

Figura 6 – Desequilíbrio do Metabolismo Ósseo: HIV e TARV

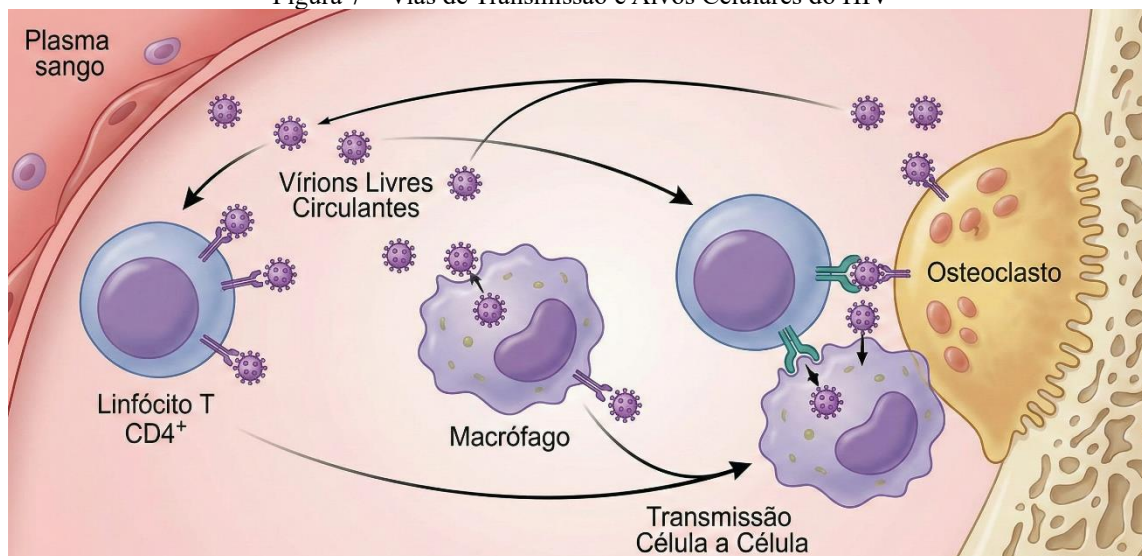


Fonte: (Adaptada). Warriner; Mugavero; Overton, 2014

A duração da infecção viral e a exposição prolongada à TARV são identificadas como vetores preponderantes na deterioração osteoarticular. Existe uma correlação direta entre o tempo de convivência com o vírus e a severidade da diminuição da DMO, sugerindo que o HIV exerce um efeito citopático direto e contínuo sobre o tecido ósseo. Essa perda é notavelmente acelerada em pacientes que mantêm cargas virais elevadas por períodos prolongados, evidenciando que a replicação viral não controlada é um motor de destruição esquelética. O vírus atua não apenas perpetuando a inflamação sistêmica, mas também interferindo diretamente nas vias de sinalização celular que mantêm a homeostase do cálcio e fósforo, essenciais para a mineralização (Bander; Parczewski, 2012).

O mecanismo celular pelo qual o HIV induz a osteopenia envolve a infecção e desregulação de células-chaves do sistema esquelético. O vírus não se restringe a infectar linfócitos T CD4<sup>+</sup>; ele também afeta macrófagos e osteoclastos, seja através de vírions livres circulantes ou pela transmissão célula a célula, **Figura 7**. Os osteoclastos, células multinucleadas derivadas da linhagem mieloide responsáveis pela reabsorção óssea, quando infectados ou expostos ao ambiente viral, passam a expressar níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias. Essas proteínas sinalizadoras exacerbam a atividade osteoclástica, acelerando a quebra da matriz óssea e a liberação de minerais na corrente sanguínea. O que seria um processo fisiológico de renovação do tecido torna-se, sob a influência do HIV e da inflamação sistêmica, um processo patológico de consumo ósseo acelerado (Biver, 2022).

Figura 7 – Vias de Transmissão e Alvos Celulares do HIV



Fonte: Biver, 2022

No que tange à intervenção farmacológica, embora a TARV seja indispensável, ela impõe um custo metabólico ao tecido ósseo, independentemente do regime terapêutico escolhido. Contudo, certas classes de medicamentos demonstraram ser mais deletérias. O uso contínuo de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, especialmente os análogos de timidina, e os inibidores de protease, tem sido consistentemente associado a reduções significativas na DMO. Esses fármacos podem interferir na adipogênese da medula óssea e na função dos osteoblastos, as células formadoras de osso, deslocando o equilíbrio da remodelação em favor da reabsorção e contribuindo para o quadro de osteopenia e osteoporose observado clinicamente (Assoumou et al., 2013; Mondy et al., 2003; Warriner; Mugavero; Overton, 2014).

Entre os antirretrovirais, o Fumarato de Tenofovir Disoproxil (TDF) destaca-se pela forte associação com a toxicidade óssea, sendo amplamente utilizado tanto em regimes de primeira linha quanto na profilaxia pré-exposição (PrEP). O TDF está ligado a uma perda de DMO de 1% a 3% superior à observada com outros agentes, elevando os marcadores de turnover ósseo nas primeiras 24 semanas de uso. O mecanismo subjacente envolve danos às células do túbulo proximal renal, resultando em hiperfosfatúria (perda excessiva de fosfato na urina) e uma síndrome semelhante à de Fanconi. Essa depleção de fosfato induz um hiperparatireoidismo secundário e osteomalácia, além de reduzir os níveis extracelulares de adenosina trifosfato (ATP), o que estimula ainda mais a reabsorção óssea compensatória (Grant; Cotter, 2016; Starup-Linde et al., 2020).

A dinâmica temporal da perda óssea associada à TARV revela um padrão bifásico característico, pois o declínio da DMO é mais acentuado nos primeiros 12 a 24 meses após o início da terapia. Após esse período inicial de perda rápida, tende a ocorrer uma estabilização, atingindo um platô. Embora existam controvérsias sobre o impacto específico de diferentes classes, como os inibidores de protease, a evidência aponta que regimes contendo TDF resultam em maior magnitude de perda óssea. Este efeito é mediado

tanto pela toxicidade direta às células ósseas quanto indiretamente, através de distúrbios no metabolismo da vitamina D e disfunção renal. Mesmo com a estabilização a longo prazo, o "déficit" ósseo adquirido inicialmente pode aumentar permanentemente o risco de fraturas (Stone et al., 2010; Teichmann et al., 2003; Tsai et al., 2014; Warriner; Mugavero; Overton, 2014).

Paradoxalmente, um dos momentos críticos para a saúde óssea é a fase de recuperação imunológica. Observa-se que a perda de massa óssea durante o início da TARV é frequentemente superior àquela causada pela replicação viral isolada. Esse fenômeno é atribuído à Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune, no qual o rápido repovoamento de linfócitos T CD<sup>4+</sup>, juntamente com a ativação de células B e macrófagos, cria um ambiente rico em citocinas inflamatórias. O aumento súbito na produção de RANKL (Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) estimula potentemente a osteoclastogênese. Assim, a restauração da imunidade, embora vital para a sobrevivência do paciente, cobra um preço transitório na integridade do esqueleto, demonstrando que a inflamação crônica e a ativação imune são os denominadores comuns na patogênese da perda óssea no HIV (Ofotokun et al., 2016).

#### 4 CONCLUSÃO

A análise da imunofenotipagem de linfócitos T evidencia que, embora a Terapia Antirretroviral (TARV) tenha transformado a infecção pelo HIV em uma condição crônica manejável, a persistência da inflamação sistêmica e a ativação imune residual permanecem como vetores críticos da perda óssea precoce, mesmo em pacientes sob supressão viral eficaz. No campo da osteoimunologia, demonstra-se que a redução da densidade mineral óssea (DMO) é impulsionada por alterações fenotípicas específicas, como a expansão de subpopulações de células T hiperativadas e senescentes (expressando HLA-DR e CD38) e a concomitante diminuição de mecanismos regulatórios, notadamente a expressão de CTLA-4 e a função das células Tregs. Esse desequilíbrio celular favorece a produção de citocinas inflamatórias, como o TNF $\alpha$ , que estimulam a osteoclastogênese, indicando que a recuperação numérica de células CD4<sup>+</sup> após o início do tratamento não assegura necessariamente a restauração da homeostase funcional entre o sistema imune e o esquelético.

Diante disso, o manejo clínico das Pessoas Vivendo com HIV/AIDS (PVHA) requer uma abordagem integrada que considere os impactos metabólicos de regimes terapêuticos, como o uso de Tenofovir, e os efeitos paradoxais da reconstituição imune na saúde óssea. O monitoramento exclusivo da carga viral é insuficiente para prevenir a deterioração esquelética, sendo fundamental a identificação e uso de biomarcadores celulares de disfunção imune para estratificação de risco. Portanto, estratégias futuras devem focar não apenas no controle virológico, mas na modulação da inflamação crônica e na preservação



da competência imunológica regulatória, visando mitigar a incidência de osteopenia, osteoporose e fraturas em uma população que enfrenta um envelhecimento biológico acelerado.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, Juliana Mendes et al. Low bone mass and vitamin D in Brazilian people living with HIV under antiretroviral therapy. **Archives of Osteoporosis**, v. 17, n. 1, p. 40, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11657-022-01088-8>. Acesso em: 25 de jan. 2026.
- AMOROSA, V.; TEBAS, P. Bone disease and HIV infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 1, p. 108-114, 2006. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/42/1/108/393123>. Acesso em: 26 de jan. 2026.
- ASSOUMOU, Lambert et al. Changes in bone mineral density over a 2-year period in HIV-1-infected men under combined antiretroviral therapy with osteopenia. **Aids**, v. 27, n. 15, p. 2425-2430, 2013. Disponível em: [https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2013/09240/changes\\_in\\_bone\\_mineral\\_density\\_over\\_a\\_2\\_year.10.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2013/09240/changes_in_bone_mineral_density_over_a_2_year.10.aspx). Acesso em: 26 de jan. 2026.
- BANDER, Dorota; PARCZEWSKI, Miłosz. Osteoporosis and vitamin D deficiency in HIV-infected patients: Genetic and classical factors compared to the HIV-associated ones—Review. **HIV & AIDS Review**, v. 11, n. 1, p. 1-4, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1730127011001317>. Acesso em: 26 de jan. 2026.
- BIVER, Emmanuel. Osteoporosis and HIV infection. **Calcified Tissue International**, v. 110, n. 5, p. 624-640, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-022-00946-4>. Acesso em: 25 de jan. 2026.
- BROWN, Todd T. et al. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 51, n. 5, p. 554-561, 2009. Disponível em: [https://journals.lww.com/jaids/abstract/2009/08150/loss\\_of\\_bone\\_mineral\\_density\\_after\\_antiretroviral.7.aspx](https://journals.lww.com/jaids/abstract/2009/08150/loss_of_bone_mineral_density_after_antiretroviral.7.aspx). Acesso em: 26 de jan. 2026.
- CAERAN, Gabriela et al. Insulin resistance and its association with osteoporosis in people living with HIV. **Journal of the Endocrine Society**, v. 6, n. 12, p. bvac148, 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/jes/article/6/12/bvac148/6724261>. Acesso em: 26 de jan. 2026.
- CHEN, Jingxian et al. The effect of age on CD4+ T-cell recovery in HIV-suppressed adult participants: a sub-study from AIDS Clinical Trial Group (ACTG) A5321 and the Bone Loss and Immune Reconstitution (BLIR) study. **Immunity & Ageing**, v. 19, n. 1, p. 4, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12979-021-00260-x>. Acesso em: 25 de jan. 2026.
- DAR, Hamid Y. et al. Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system. **Front Biosci (Landmark Ed)**, v. 23, n. 3, p. 464-492, 2018.
- DOMÍNGUEZ-DOMÍNGUEZ, Lourdes et al. Low CD4/CD8 ratio is associated with increased morbidity and mortality in late and non-late presenters: results from a multicentre cohort study, 2004–2018. **BMC**

**infectious diseases**, v. 22, n. 1, p. 379, 2022. Disponível em:  
<https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-022-07352-z>. Acesso em: 26 de jan. 2026.

GRANT, Philip M.; COTTER, Aoife G. Tenofovir and bone health. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 3, p. 326-332, 2016. Disponível em: [https://journals.lww.com/co-hivandaids/abstract/2016/05000/tenofovir\\_and\\_bone\\_health.11.aspx](https://journals.lww.com/co-hivandaids/abstract/2016/05000/tenofovir_and_bone_health.11.aspx). Acesso em: 26 de jan. 2026.

MONDY, Kristin et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus—infected individuals. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 4, p. 482-490, 2003. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/36/4/482/441088>. Acesso em: 26 de jan. 2026.

NASI, Milena et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 187, n. 1, p. 44-52, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/cei/article-abstract/187/1/44/6412031>. Acesso em: 26 de jan. 2026.

OFOTOKUN, Ighovwerha et al. Antiretroviral therapy induces a rapid increase in bone resorption that is positively associated with the magnitude of immune reconstitution in HIV infection. **Aids**, v. 30, n. 3, p. 405-414, 2016. Disponível em:  
[https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2016/01280/antiretroviral\\_therapy\\_induces\\_a\\_rapid\\_increas\\_e\\_in.8.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2016/01280/antiretroviral_therapy_induces_a_rapid_increas_e_in.8.aspx). Acesso em: 26 de jan. 2026.

OKAMOTO, Kazuo et al. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. **Physiological reviews**, v. 97, n. 4, p. 1295-1349, 2017. Disponível em:  
<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00036.2016>. Acesso em: 26 de jan. 2026.

OLIVEIRA, Felipe P. et al. Lower bone density and microarchitecture alterations in HIV-infected Brazilian men aged 50 years and older are associated with estradiol levels. **Clinical Endocrinology**, v. 97, n. 1, p. 142-149, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cen.14752>. Acesso em: 20 de jan. 2026.

PINHEIRO, Rebeca de Souza. **Subpopulações de linfócitos T associados a perda óssea em pessoas vivendo com HIV/AIDS com carga viral controlada**. 2023. Disponível em:  
<https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/10116>. Acesso em: 19 de jan. 2026.

ROSER-PAGE, Susanne et al. CTLA-4Ig (abatacept) balances bone anabolic effects of T cells and Wnt-10b with antianabolic effects of osteoblastic sclerostin. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1415, n. 1, p. 21-33, 2018. Disponível em:  
<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nyas.13643>. Acesso em: 20 de jan. 2026.

SILVA, P. R. L. et al. Bone Mass, Fracture Risk and Associated Factors in Postmenopausal Women Living with HIV. **Menopause**, v. Submitted, 2023. Disponível em:  
[https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2024/01000/bone\\_mass,\\_fracture\\_risk,\\_and\\_associated\\_factors.8.aspx](https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2024/01000/bone_mass,_fracture_risk,_and_associated_factors.8.aspx). Acesso em: 19 de jan. 2026.

STARUP-LINDE, Jakob et al. Management of osteoporosis in patients living with HIV—a systematic review and meta-analysis. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 83, n. 1, p. 1-8, 2020. Disponível em:

[https://journals.lww.com/jaids/abstract/2020/01010/management\\_of\\_osteoporosis\\_in\\_patients\\_living\\_wit\\_h.1.aspx](https://journals.lww.com/jaids/abstract/2020/01010/management_of_osteoporosis_in_patients_living_wit_h.1.aspx). Acesso em: 19 de jan. 2026.

STONE, Benjamin et al. HIV and bone disease. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 503, n. 1, p. 66-77, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003986110003085>. Acesso em: 20 de jan. 2026.

TANAKA, Yoshiya. Clinical immunity in bone and joints. **Journal of bone and mineral metabolism**, v. 37, n. 1, p. 2-8, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00774-018-0965-5>. Acesso em: 20 de jan. 2026.

TEICHMANN, J. et al. Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy. **Journal of Infection**, v. 46, n. 4, p. 221-227, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445302911096>. Acesso em: 26 de jan. 2026.

TITANJI, Kehmia et al. T-cell receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin imbalance is associated with HIV-induced bone loss in patients with higher CD4<sup>+</sup> T-cell counts. **Aids**, v. 32, n. 7, p. 885-894, 2018. Disponível em: [https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2018/04240/t\\_cell\\_receptor\\_activator\\_of\\_nuclear\\_factor\\_\\_b.7.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2018/04240/t_cell_receptor_activator_of_nuclear_factor__b.7.aspx). Acesso em: 26 de jan. 2026.

TITANJI, Kehmia; OFOTOKUN, Ighovwerha; WEITZMANN, M. Neale. Immature/transitional B-cell expansion is associated with bone loss in HIV-infected individuals with severe CD4<sup>+</sup> T-cell lymphopenia. **Aids**, v. 34, n. 10, p. 1475-1483, 2020. Disponível em: [https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2020/08010/immature\\_transitional\\_b\\_cell\\_expansion\\_is.6.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2020/08010/immature_transitional_b_cell_expansion_is.6.aspx). Acesso em: 22 de jan. 2026.

TSAI, Mao-Song et al. Reduced bone mineral density among HIV-infected patients in Taiwan: prevalence and associated factors. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 47, n. 2, p. 109-115, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118212002022>. Acesso em: 20 de jan. 2026.

WARRINER, Amy H.; MUGAVERO, Michael; OVERTON, E. Turner. Bone alterations associated with HIV. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 11, n. 3, p. 233-240, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11904-014-0216-x>. Acesso em: 23 de jan. 2026.

WEITZMANN, M. Neale. Bone and the immune system. **Bone Toxicology**, p. 363-398, 2017. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-56192-9\\_12](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-56192-9_12). Acesso em: 23 de jan. 2026.