



VITAMINA D 50.000 UI EM PACIENTES QUE CONVIVEM COM HIV EM USO DE TENOFOVIR

Parecer Técnico Científico

SETEMBRO DE 2024

COMISSÃO PERMANENTE DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA
Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso



Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT) / Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da SESMT.

Participação: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Universitário Júlio Muller- NATS/HUJM

Grupo de trabalho: Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Helder Cassio de Oliveira; Luci Emilia Grzybowski de Oliveira; Ternize Guenkka; Zenobia Quinderé Barreto; Marcus Augusto Mistow Wippel.

Conflito de interesse: os autores declaram ausência de conflito de interesse

Grupo de trabalho da atualização da CIB nº 50/2018

Kelli Carneiro de Freitas Nakata - Farmacêutica (CPFT-MT)

Luci Emilia Grzybowski de Oliveira - Farmacêutica (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde)

Laura Regina Cavalcante de Moraes Dias (CERMAC)

Laura Alves da Silva (Superintendência de Assistência Farmacêutica)

Valéria Francischini (Superintendência de Vigilância em Saúde)

Maria José Pinheiro dos Santos (Superintendência de Vigilância em Saúde)

Flavio Alexandre dos Santos (Conselho dos Secretários Municipais da Saúde – COSEMS)

Eberson Matheus dos Santos (Conselho dos Secretários Municipais da Saúde – COSEMS)

Apresentação

Este relatório tem por objetivo responder uma das perguntas clínicas interpostas durante o processo de atualização da Resolução CIB nº 50/2018 no qual foi solicitado a incorporação do medicamento vitamina D 50.000 UI para indivíduos que convivem com HIV e fazem uso de Tenofovir no estado de Mato Grosso.

A Resolução CIB nº 50/2018 aprova o elenco mínimo estadual de medicamentos para combater infecções sexualmente transmissíveis e infecções oportunistas em pessoas vivendo com HIV no âmbito do estado de Mato Grosso.

A referida resolução estabelece duas listas de medicamentos, sendo a primeira, constante no anexo I e composta de medicamentos do componente básico de assistência farmacêutica e, portanto, já financiados pelo SUS. Já a segunda lista correspondente ao anexo II sendo composta por itens que devem ser financiados e disponibilizados pelo estado de Mato Grosso com recurso próprio.

Resumo executivo

Demandante	Centros de Testagens e Aconselhamento (CTAs) e Serviços de Assistência Especializada (SAEs) por ocasião da atualização da Resolução CIB nº 50/2018
Tecnologia Avaliada	Vitamina D 50.000 UI
Problema de saúde relacionado	O HIV, é um vírus que ataca o sistema imunológico do corpo humano, comprometendo sua capacidade de combater infecções e doenças. Ainda não há cura definitiva para o HIV, mas os medicamentos antirretrovirais podem controlar o vírus e permitir que pessoas que convivem com HIV tenham uma vida saudável e produtiva. Um dos principais antirretrovirais utilizados no tratamento e na prevenção do vírus é o Tenofovir. É um medicamento que pertence à classe dos inibidores de transcriptase reversa, essenciais para suprimir a replicação do HIV e redução da carga viral, melhorando a qualidade de vida das pessoas infectadas e prevenção da disseminação do vírus. Contudo, ele apresenta alguns efeitos adversos, como a redução dos níveis de vitamina D no organismo. O Tenofovir pode provocar redução da atividade das células osteoblásticas e à indução de apoptose nessas células. Uma opção para repor a deficiência de vitamina D é a sua suplementação na apresentação de 50.000UI. A vitamina D nesta concentração possui comodidade posológica, uma vez que a ingestão se dá a cada 4 semanas, o que se mostra interessante para uma população em polifarmácia.
Objetivo	Avaliar a viabilidade de incorporação do medicamento Vitamina D 50.000 UI para suprir sua deficiência, provocada pelo uso de Tenofovir, em pacientes convivendo com HIV no âmbito do estado de Mato Grosso.
Pergunta de pesquisa	A vitamina D 50.000 UI oral é eficaz e segura para corrigir os efeitos do tenofovir (aumentar a densidade mineral óssea e dosagem de vitamina D) em pacientes convivendo com HIV?
Evidências	Com relação a densidade mineral óssea (DMO) - A suplementação mensal de altas doses de Vitamina D não teve efeito sob o score z da DMO do colo femoral e no quadril. Porém aumentou a DMO na coluna lombar ao longo de 48 semanas em jovens infectados pelo HIV em regimes estáveis de terapia antirretroviral contendo Tenofovir. Entretanto, sem significância estatística. Com relação a dosagem de vitamina D - a suplementação mensal de altas doses de vitamina D aumenta a vitamina D sérica. Eventos adversos - semelhante entre os grupos e sem efeitos adversos graves.
Análise de custo	O custo anual, por paciente, da oferta de vitamina D 50.000UI para indivíduos convivendo com HIV em uso de tenofovir é em torno de R\$ 25,80.
Recomendação	FRACA a favor da tecnologia

1. Introdução

Vírus da Imunodeficiência Humana – HIV é a sigla em inglês para o vírus que ataca o sistema imunológico do corpo humano. Sistema esse responsável por defender o organismo de infecções e doenças (1).

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana abrange várias fases que, ocorrem em tempos distintos, na dependência da carga viral e resposta imunológica dos indivíduos. Entre a primeira e terceira semana após a infecção, ocorre a primeira fase, neste período surgem os sinais e sintomas inespecíficos da doença (infecção aguda). A segunda fase pode durar anos (infecção assintomática), até aparecer as infecções oportunistas e neoplasias. A presença desses eventos estabelece a *Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS* (2).

Existem duas variantes para o HIV: o HIV1, que é o mais comum, e o HIV 2. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana resulta de 1 dos 2 retrovírus similares (HIV-1 e HIV-2) que destroem linfócitos TCD4+ e prejudicam a imunidade mediada por células, aumentando o risco de certas infecções e cânceres (3).

De acordo com os dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), no ano de 2023, foram registrados 39,9 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo, 1,3 milhão de infecção pelo HIV e 630 mil mortes por doenças relacionadas com a AIDS (4). No mesmo ano, o Brasil computou 42.753 novas infecções por HIV, enquanto o estado de Mato Grosso notificou 930 novas infecções (5).

A terapia antirretroviral (TARV) reduz a morbidade e a mortalidade relacionadas à AIDS, tendo impacto na qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV – PVHIV (6). Um dos medicamentos antirretrovirais utilizados para o tratamento do vírus é o fumarato de tenofovir desoproxila, que é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de infecção por HIV-1 em adultos, e para o tratamento da hepatite B crônica (7).

O fumarato de tenofovir desoproxila reduz a quantidade de HIV-1 no sangue (chamada carga viral) e pode ajudar a aumentar o número de células T (chamadas células CD4) (7). Contudo, o tenofovir parece estar implicado no aumento da remodelação óssea e redução dos níveis de vitamina D no organismo (8).

A coexistência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e do tratamento com antirretrovirais como o tenofovir representa um desafio adicional no manejo clínico, considerando que os pacientes que vivem com HIV e tratam HIV/AIDS com TARV fazem uso de grande número de medicamentos e apresentam maior risco de desenvolver problemas com a deficiência de Vitamina D.

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente oferece a vitamina D 400 UI associada ao carbonato de cálcio 600mg nas unidades de saúde (9). No entanto, tal apresentação,

por exigir ingestão diária, pode aumentar a carga de medicamentos para a população de indivíduos que convivem com HIV.

Este parecer tem por objetivo avaliar se a suplementação com a Vitamina D 50.000UI, além de proporcionar alta comodidade posológica é eficaz e segura para repor vitamina D e melhorar a densidade mineral óssea em pacientes que convivem com HIV e fazem uso de tenofovir.

2. Tecnologia

Identificação da tecnologia.

Vitamina D: colecalciferol (vitamina D3)

Apresentações: Vitamina D 50.000U.I: Embalagens com 4 ou 8 cápsulas moles.

Mecanismo de ação

A vitamina D facilita a absorção dos íons cálcio e fosfato no intestino delgado, potencializando sua mobilização nos ossos, diminuindo a excreção renal e atuando com o hormônio da paratireoide na mediação da mineralização do esqueleto, mantendo a homeostasia de cálcio no fluxo sanguíneo (10).

Contraindicações

Colecaciferol é contraindicado para pacientes que apresentam hipercalcemia, hipervitaminose D, calcificação metastática e osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

O produto é contraindicado ainda nos casos de hipersensibilidade comprovada a colecalciferol, ergocalciferol ou a metabólitos da vitamina D, como calcitriol ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Advertências e precauções

Usar com cuidado em pacientes que apresentem:

- ✓ Arteriosclerose e alterações cardíacas;
- ✓ Hiperlipidemia;
- ✓ Hiperfosfatemia;
- ✓ Hepatopatia;
- ✓ Insuficiência renal;
- ✓ Sarcoidose e outras doenças granulomatosas.

Os pacientes que fazem uso concomitante de produtos contendo cálcio ou outras preparações contendo vitamina D e seus análogos ou diuréticos tiazídicos, devem ter cuidado devido ao risco aumentado de hipercalcemia (10)

Idosos:

Não existe restrição ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos.

Gravidez e lactação: categoria de risco C (pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica).

Reações Adversas: podem ser desenvolvidas manifestações clínicas semelhantes aos quadros alérgicos: reações de hipersensibilidade.

O excesso de vitamina D (hipervitaminose D), pode causar: constipação, fraqueza muscular, vômitos, irritabilidade, desidratação e perda de apetite.

O período prolongado de excesso de vitamina D, pode causar alterações endócrinas e metabólicas, tais como proteinúria, disfunção renal, calcificação tecidual (nefrolitíase e nefrocalcinose), hipertensão, arritmias, piora dos sintomas gastrintestinais, pancreatite, psicose, redução dos níveis de HDL e aumento de LDL.

Reações comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): secura da boca, cefaleia, perda de apetite, náuseas, fadiga, sensação de fraqueza, dor muscular, prurido e perda de peso.

Reações raras ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalciúria, vômitos, dores abdominais, polidipsia, poliúria, diarreias e eventual desidratação.

Conversão de unidades

Atualmente a vitamina D é relatada em “ μg ”. A conversão de UI para μg segundo a Agência *Food and Drug Administration (FDA)* dos EUA é que 1 UI corresponde a 0,025 μg (11).

Dados laboratoriais de referência

Segundo a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia os intervalos de referência atualizados da Vitamina D – 25(OH)D são (12):

- Acima de 20 ng/mL: valor desejável para população saudável (até 60 anos);
- Entre 30 e 60 ng/mL: valor recomendado para grupos de risco como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatiroidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes;
- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia (13)

Ficha técnica da tecnologia

Nome comercial	Diversos
Princípio ativo	Colecalciferol
Classe terapêutica	Vitamina D e análogos
Fabricantes	Cimed Industria S.A/ Abbott Laboratórios do Brasil Ltda/ União Química Farmacêutica Nacional S/ Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A/ Myralis Indústria Farmacêutica Ltda/ Biolab Sanus Farmacêutica Ltda/ Prati Donaduzzi & Cia Ltda/ Nova Quimica Farmacêutica S/A Colbrás Indústria E Comércio Ltda/ Althaia S.A Indústria Farmacêutica/ EMS Sigma Pharma Ltda/ Pharlab Indústria Farmacêutica S.A./ Brainfarma Indústria Química E Farmacêutica S.A/ Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda/ Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda/ Cosmed Industria De Cosmeticos E Medicamentos S.A.
Indicações aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA	Prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea (perda dos minerais do osso); Prevenção e tratamento do raquitismo (depósito deficiente de cálcio nos ossos durante o crescimento); Osteomalácia, Osteoporose; Prevenção no risco de quedas e fraturas.
Indicações Propostas	Suplementação de Vitamina D 50.000UI para pacientes vivendo com HIV, em uso de tenofovir.
Posologia	Cápsula mole de 50.000U.I.: Ingerir, por via oral, 04 cápsulas por mês.
Modo de usar	Ingerir por via oral junto de refeições ou com leite, conforme prescrito na receita médica.

Fonte: ANVISA; bulário eletrônico

Preço da tecnologia

O preço do medicamento: Vitamina D, do laboratório (CIMED), foi extraído do Pregão Eletrônico N° 62-2021, Processo Licitatório N°1626/2021 disponibilizado na ATA da Prefeitura Municipal de Itaí do estado de SP, sendo o valor unitário de R\$ 2,15 (dois reais e quinze centavos), para colecalciferol 50.000 UI cápsulas. (14).

3-Metodologia

Foi elaborada uma pergunta de pesquisa utilizando o acrônimo PICOS conforme discriminado abaixo:

P= Indivíduos que convivem com HIV em uso de tenofovir

I= Vitamina D 50.000 UI

C= Não suplementar

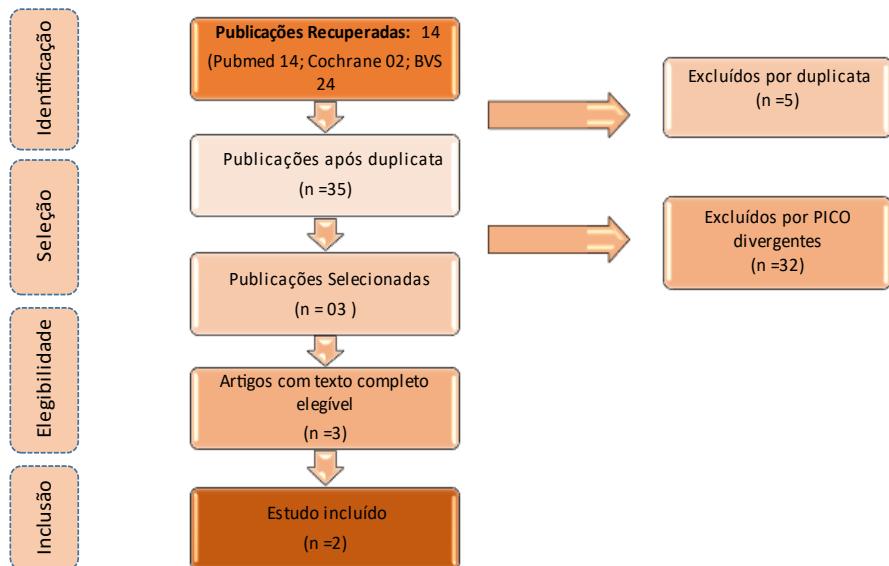
O= Eficácia: DMO, dosagem de Vitamina D

Segurança: Efeitos adversos

S= Ensaio clínico

Uma estratégia de busca sensível foi montada por dois revisores e adaptada para as bases Pubmed, BVS, Cochrane (apêndice 1). Não foi aplicada restrição de língua. Foram considerados apenas ensaios clínicos. Os títulos recuperados foram transferidos para o Endnote, onde as duplicatas foram removidas e posteriormente encaminhadas ao Rayyan. A triagem foi realizada no Rayyan por leitura de título e resumo por três revisores independentes, sendo as divergências resolvidas por consenso. Foram triados 35 títulos, sendo que 3 foram considerados elegíveis. Dos 3 títulos selecionados para leitura de texto completo, 2 foram incluídos neste parecer conforme figura 1. O estudo excluído com seu respectivo motivo foi apresentado no apêndice 2.

Figura 1 – Fluxograma de seleção de estudos



Os critérios de inclusão observados foram: estudos correspondentes a ensaios clínicos randomizados que estudaram o uso de vitamina D 50.000UI em pacientes HIV positivos em uso de Tenofovir quando comparado ao não uso de vitamina D. Os principais critérios de exclusão foram: estudos em animais; revisão de literatura; protocolos; estudos que, embora tivesse avaliado a intervenção, não apresentavam a dose e o esquema posológico proposto na pergunta de pesquisa.

A extração de dados foi realizada por um revisor e conferida por um segundo utilizando um formulário padronizado que extraiu as seguintes informações: autores; título; objetivos; amostra; população incluída nos estudos; intervenção; controle;

desfechos; resultados; conclusão dos autores; conflito de interesse. As características dos estudos incluídos são apresentadas no apêndice 3.

4. Evidências

As evidências apresentadas abaixo são provenientes de dois ensaios clínicos e são apresentados de acordo com os desfechos.

Os resultados de eficácia e segurança da vitamina D comparado com o placebo encontram-se na tabela 1 abaixo.

Tabela 1 – Evidências de eficácia e segurança por estudo e desfecho apresentado.

Estudo	População dos estudos incluídos	Resultado
Havens PL et al., 2018 (16)	<p>Pessoas com idade entre 16 e 24 anos com infecção por HIV-1.</p> <p>Tempo do tratamento com tenofovir- \geq 180 dias.</p> <p>Carga viral <200 cópias/mL.</p>	<p>-Concentrações séricas de vitamina D: Na semana 48, o 25-OHD era >20 ng/mL em 98% e 51% dos grupos VIT D3 e placebo, respectivamente. Na semana 48 a concentração mediana de vitamina D era 36,9 (30,5, 42,4) ng/mL no grupo intervenção e 20,6 (14,4, 25,8) ng/mL no grupo placebo.</p> <p>-Densidade mineral óssea-DMO: -A DMO na coluna lombar aumentou 1,15% (-0,75%, 2,74%) no grupo VITD3 ($P < 0,001$) e 0,09% (-1,49%, 2,61%) no grupo placebo ($P = 0,001$), <u>sem diferença significativa entre os 2 grupos</u> ($P = 0,12$). -Score z da DMO do colo femoral (mudança da linha de base até a semana 48) -mediana: foi de 0,00 (-0,20 a 0,10) no grupo intervenção e 0,00 (-0,20 a 0,10) no grupo controle.</p> <p>-Score z da DMO total de quadril (mudança da linha de base até a semana 48) -mediana: foi de 0,00 (-0,10 a 0,10) em ambos os grupos.</p> <p>-Eventos adversos graves: houve 5/109 (4,59%) eventos adversos no grupo intervenção e 6/105 (5,71%) no grupo controle.</p> <p>-Outros eventos adversos: houve 6/109 (5,50%) eventos adversos no grupo intervenção e 8/105 (7,62%) no grupo controle. No grupo intervenção os eventos foram colite; proctite e gastroenterite.</p>
Havens PL et al., 2012 (17)	<p>Pessoas de 18 a 25 anos com infecção por HIV-1 em tratamento estável com terapia antirretroviral combinada contendo tenofovir e sem tenofovir</p>	<p>Concentração de Vitamina D sérica 25-OH ng/ml: Semana 12. Grupo intervenção: A diferença de média em relação a linha de base era de 15,6ng/mL, com desvio padrão de 15,4 ng/ml. (52 participantes, $P < 0,001$). Grupo Controle/placebo: A diferença de média em relação a linha de base era de 0,7ng/mL, com desvio padrão de 6,9 ng/ml. 48 participantes, $P=0,701$.</p>

	<p>dentro de 60 dias antes da entrada.</p> <p>-Concentração de Vitamina D sérica 1,25-OH (pmol/L): Semana 12.</p> <p>Grupo intervenção: A diferença de média em relação a linha de base era de 115,6 pmol/L, com desvio padrão de 47,6 pmol/L. (52 participantes, P= 0,003). Grupo Controle/placebo: A diferença de média em relação a linha de base era de 11 pmol/L, com desvio padrão de 54 pmol/L. 47 participantes, P=0,118.</p> <p>Segurança- A segurança deste regime de vitamina D é apoiada pela ausência de alteração significativa no SCa ou na TFG, embora tenha havido uma alteração clinicamente insignificante, mas estatisticamente significativa, na Relação UCa/Ucr no grupo TDF. Um participante em no grupo TDF e randomizado para tratamento com vitamina D teve elevação persistente em UCa/Ucr 0,20 mg/mg no início do estudo e durante o estudo. Outros quatorze (4 TDF, 10 TDF; 9 vitaminas D, 5 placebos) tiveram um único episódio de UCa/Ucr 0,20 mg/mg que voltou ao normal quando verificado novamente. Todos os indivíduos foram incluídos nas análises. Não houve toxicidades clínicas relacionado ao tratamento.</p>
--	---

Legenda: UCa/Ucr=razão entre o cálcio urinário e creatinina urinária; TDF- Tenofovir disoproxil fumarate; TFG-Taxa de filtrado glomerular; SCa=cálcio sérico

5.Análise de custo

A análise de custo considerou apenas custos diretos médicos com a aquisição de medicamentos.

5.1-População elegível

A população elegível foi indivíduos que convivem com HIV e estão em tratamento com tenofovir no estado de Mato Grosso. Assim, para estimar essa população foram considerados os seguintes dados e pressupostos:

- ✓ A terapia antirretroviral combinada (TARV) contínua é necessária para manter a supressão viral e consequentemente aumentar a expectativa de vida de pessoas com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.
- ✓ O tenofovir está presente em diversos esquemas de tratamento de indivíduos com HIV e seu uso prolongado pode exigir suplementação de Vitamina D.
- ✓ O número de indivíduos HIV positivos em terapia antirretroviral combinada em Mato Grosso segundo informação dos SAEs.
- ✓ Uso de vitamina D em um regime posológico de 1 cápsula por semana por 12 semanas.

5.2-Custos com a aquisição da tecnologia

Para o cálculo dos custos com a aquisição da Vitamina D 50.000UI foi considerado seu preço e a posologia recomendada em bula conforme tabela 2 abaixo

Tabela 2 - Parâmetros para cálculo de custo da Vitamina D 50.000UI

Parâmetro	Valor	Fonte
Preço do medicamento por unidade (R\$)	R\$ 2,15	Ata de registro de preço (14)
Posologia/Duração do tratamento	1 cápsula por semana/12 semanas	Bula (15)
Número de indivíduos em uso de tenofovir	13.423	SAEs (19)

Com base nos parâmetros considerados os custos anuais individual e global são apresentados na tabela 3 abaixo.

Tabela 3 – Custos com aquisição de Vitamina D 50.000UI.

Descrição	Valor
Custo anual/indivíduo	R\$ 25,80
Custo total	R\$ 346.313,40

6-Considerações finais

- Alguns estudos realizados na população de indivíduos com HIV apontam que a adesão ao tratamento nesta população é influenciada por diversos fatores; dentre eles, quantidade de comprimidos a ser ingerida; frequência das doses e facilidade de administração.
- A vitamina D 50.000UI proporciona uma alta comodidade posológica com frequência de administração semanal, o que pode ser relevante para uma população de indivíduos que convivem com uma grande carga de medicamentos.
- O custo anual por paciente da oferta de vitamina D 50.000UI é baixo em torno de R\$ 25,80.

7-Recomendação

FRACA a favor da tecnologia

Referências

- 1- Ministério da Saúde -Biblioteca Virtual em Saúde AIDS HIV – [acesso em 26 jun 2024].
Disponível em: HIV e aids | Biblioteca Virtual em Saúde MS (saude.gov.br)
- 2- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- 3- Faber, J., Bech, A., van Bentum, P., Gisolf, J., Hassing, R.-J., & de Boer, H. (2019). Impacto a longo prazo da suplementação de cálcio e vitamina D na densidade óssea em pacientes HIV+ com deficiências documentadas. Pesquisa sobre AIDS e retrovírus humanos. DOI:10.1089/aid.2019.0109
- 4-O caminho que põe fim à AIDS: Relatório Global do UNAIDS 2023. Genebra: Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS; 2023. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [acesso em 14 ago. 2024]. Disponível em: <https://unaids.org.br/>
- 5-SINAN- Sistema de Informações de Agravos de Notificação [acesso em 14 ago. 2024].
Disponível em: SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação (saude.gov.br)
- 6- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo1: Tratamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. – Brasília: Ministério da Saúde, 2024. 116 p. : il. ISBN 978-65-5993-587-1
- 7- Fumarato de Tenofovir Desoproxila [Bula]. Itapira- SP: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.; 2019
- 8- Hans-Jürgen Stellbrink, Chloe Orkin, Jose Ramon Arribas, Juliet Compston, Jan Gerstoft, Eric Van Wijngaerden, Adriano Lazzarin, Giuliano Rizzardini, Herman G. Sprenger, John Lambert, Gunta Sture, David Leather, Sara Hughes, Patrizia Zucchi, Helen Pearce, on behalf of the ASSERT Study Group, Comparison of Changes in Bone Density and Turnover with Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine in HIV-Infected Adults: 48-Week Results from the ASSERT Study, Clinical Infectious Diseases, Volume 51, Issue 8, 15 October 2010, Pages 963–972, <https://doi.org/10.1086/656417>

9- Ministério da Saúde RENAME Relação Nacional de Medicamentos- Brasilia DF 2022.

[acesso em 03 set. 2024]. Disponível em: RENAME-2022.pdf (conass.org.br)

10-Vitamina D Cimed® colecalciferol [bula]. Pouso alegre - mg: Cimed Indústria S.A; 2024.

11-National Institutes of Health (NIH) Office of Dietary Supplements: Banco de dados de ingredientes de suplementos alimentares. National Institutes of Health (NIH) Office of Dietary Supplements. Bethesda, MD. 2017. Disponível em URL: <https://dsid.od.nih.gov/Conversions.php>. Acessado em 27ago 2024.

12-Consultas – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Vitamina D: Novos Valores de Referência [Internet]. [cited 2024 Ago 28]. Disponível em <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>

13-Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2024 Ago 26]. Available from <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1299177?substancia=3337&monodroga=S&situacaoRegistro=V>

14-Prefeitura Municipal de Itaí SP.(Brasil). Processo Nº.:1626/2021. Aquisição de medicamentos Pregão Eletrônico nº. 62/2021, Ata de Registro de Preços [ata na internet]. [acesso em 30 jul 2024]. Disponível em:<https://www.itai.sp.gov.br/public/admin/globalarq/licitacao/arquivo/14a43d48175a68a8ea38a0bb6f0ede1e.pdf>

15- Alta D Caps. [Bula]. Cotia – SP: Eurofarma; 2022.

16-Havens PL, Stephensen CB, Van Loan MD, Schuster GU, Woodhouse LR, Flynn PM, Gordon CM, Pan CG, Rutledge B, Harris DR, Price G, Baker A, Meyer WA 3rd, Wilson CM, Hazra R, Kapogiannis BG, Mulligan K; Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions (ATN) 109 Study Team. Vitamin D3 Supplementation Increases Spine Bone Mineral Density in Adolescents and Young Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection Being Treated With Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2018 Jan 6;66(2):220-228. doi: 10.1093/cid/cix753. PMID: 29020329; PMCID: PMC5848310.

17-Havens PL, Stephensen CB, Hazra R, Flynn PM, Wilson CM, Rutledge B, Bethel J, Pan CG, Woodhouse LR, Van Loan MD, Liu N, Lujan-Zilberman J, Baker A, Kapogiannis BG, Mulligan K; Adolescent Medicine Trials Network (ATN) for HIV/AIDS Interventions 063 study team. Vitamin D3 decreases parathyroid hormone in HIV-infected youth being treated with tenofovir: a randomized, placebo-controlled

trial. Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(7):1013-25. doi: 10.1093/cid/cir968. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22267714; PMCID: PMC3297650.

18-A. Priest, J. *et al.* Retrospective analysis of adherence to HIV treatment and healthcare utilization in a commercially insured population. *J. Med. Econ.* **24**, 1204–1211 (2021). 10.1080/13696998.2021.1995868

19- Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica – CPFT- Utilização dos medicamentos Sulfametoxazol + Trimetoprima 400 mg + 80 mg comprimido e Tenofovir 300mg para pessoas vivendo com HIV nos CTAs/SAEs de Mato Grosso. Acesso Jul 2024 Disponível em: <https://forms.gle/SZQi3rcbNBBZwphe6>.

Apêndice 1

Base de dados	Data	Estratégia de busca	Títulos recuperados
PUBMED	04/07/2024	((((((("Calcitriol"[Mesh] OR (1,25(OH)2D3) OR (Rocaltrol) OR (Soltriol) OR (Bocatriol) OR (Calcijex) OR (Tirocal) OR(Sitriol) OR (Silkis) OR (Renatriol) OR (Osteotriol) OR (Decostriol) OR (Calcitriol-Nefro) OR (Calcitriol Nefro) OR (Calcitriol KyraMed) OR (KyraMed, Calcitriol)))) OR (("Cholecalciferol"[Mesh] OR (Vitamin D 3) OR (Vitamin D3) OR (Calciol) OR (Cholecalciferols)))))) AND ((("Tenofovir"[Mesh] OR (Tenofovir Disoproxil Fumarate) OR (Disoproxil Fumarate, Tenofovir) OR (Fumarate, Tenofovir Disoproxil) OR (Viread) OR (Tenofovir Disoproxil) OR (Disoproxil, Tenofovir)))) AND ((("Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR (AIDS) OR (Immunodeficiency Syndrome, Acquired) OR (Acquired Immunodeficiency Syndromes) OR (Immunodeficiency Syndromes, Acquired) OR (Syndrome, Acquired Immunodeficiency) OR (Syndromes, Acquired Immunodeficiency) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndromes) OR (Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired) OR (Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired) OR (Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency) OR (Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency) OR (Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired)))	14
Cochrane library	04/07/2024	("Acquired Immunodeficiency Syndrome") AND (tenofovir) AND (calcitriol OR cholecalciferol)	2
BVS	04/07/2024	Search Name: Date Run: 04/07/24 16:17:25 Comment: ID Search Hits #1 “Acquired Immunodeficiency Syndrome” OR (AIDS) OR (Immunodeficiency Syndrome Acquired)	24

	OR(Acquired Immunodeficiency Syndromes) OR (Immunodeficiency Syndromes Acquired) OR(Syndrome Acquired Immunodeficiency)PAREI AQUI)	
	OR (Syndrome, Acquired Immunodeficiency) OR (Syndromes, Acquired Immunodeficiency) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndromes) OR (Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired) OR (Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired) OR (Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency) OR (Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency) OR (Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired) 19908 #2 "Tenofovir" OR (Tenofovir Disoproxil Fumarate) OR (Disoproxil Fumarate, Tenofovir) OR (Fumarate, Tenofovir Disoproxil) OR (Viread) OR (Tenofovir Disoproxil) OR (Disoproxil, Tenofovir) 4226 #3 "Calcitriol" OR (1,25(OH)2D3) OR (Rocaltrol) OR (Soltriol) OR (Bocatriol) OR (Calcijex) OR (Tirocal) OR (Sitriol) OR (Silkis) OR (Renatriol) OR (Osteotriol) OR (Decostriol) OR (Calcitriol- Nefro) OR (Calcitriol Nefro) OR (Calcitriol KyraMed) OR (KyraMed, Calcitriol) OR "Cholecalciferol" OR (Vitamin D 3) OR (Vitamin D3) OR (Calciol) OR (Cholecalciferols) 18336 #4 #1 AND #2 AND #3 24	24

Apêndice 2

Estudos excluídos segundo motivo de exclusão

Estudo	Motivo da exclusão	Referência
Overton ET et. al.,2015	O estudo foi excluído pois a suplementação de vitamina D3 (4.000 UI por dia) mais cálcio (1.000 mg de carbonato de cálcio por dia) não é a dose da intervenção objeto deste parecer.	Overton ET, Chan ES, Brown TT, Tebas P, McComsey GA, Melbourne KM, Napoli A, Hardin WR, Ribaudo HJ, Yin MT. Vitamin D and Calcium Attenuate Bone Loss With Antiretroviral Therapy Initiation: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2015 Jun 16;162(12):815-24. doi: 10.7326/M14-1409. PMID: 26075752; PMCID: PMC4608553.

Apêndice 3

Características dos estudos incluídos

Estudo	Havens PL et. al.,2018
Título	Vitamin D3 Supplementation Increases Spine Bone Mineral Density in Adolescents and Young Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection Being Treated With Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Randomized, Placebo-Controlled Trial
Objetivo	Testa a seguinte hipótese: “uma dose mensal de vitamina D3 “adequada para adolescentes” (50.000 UI) aumentaria a DMO e diminuiria o PTH de forma mais eficaz do que um multivitamínico diário contendo vitamina D3 (400 UI) e cálcio em jovens com HIV sendo tratados cronicamente com terapia antiretroviral contendo tenofovir, independente do status basal de vitamina D.
Amostra	N=214; 109 no grupo intervenção e 105 no grupo controle
Intervenção	Grupo A: Vitamina D3 50.000 UI por via oral a cada quatro semanas + multivitamínico contendo 600 UI de vitamina D3 e 200 mg de Cálcio. Grupo B: Vitamina D3 placebo por via oral a cada quatro semanas + multivitamínico contendo 600 UI de vitamina D3 e 200 mg de Cálcio.
Comparador	Placebo
Perda de seguimento	-N=11 (Grupo intervenção) -N=18 (Grupo controle)

Follow up/Tempo de seguimento	48 semanas* *inicialmente projetado para 96 semanas com tempo reduzido devido a restrições financeiras
Randomização	Randomização 1:1 Estratificada por sexo ao nascer, idade e raça.
Critérios de elegibilidade	Critério de inclusão: pessoas com idades entre 16 e 24 anos com infecção por HIV-1, tratadas com terapia antiretroviral contendo tenofovir com pelo menos 180 dias de tratamento, com carga viral <200 cópias/mL. Critérios de exclusão: indivíduos com peso corporal >159 kg (necessidade de DXA), infecção por hepatite B ou C, doenças renais, sarcoidose, arteriosclerose, osteoporose e/ou outras doenças ósseas, distúrbios da paratireoide, gravidez ou lactação atual ou recente, doença gastrointestinal que possa interferir na absorção do agente do estudo; uso de medicamentos que afetam a DMO, interferindo na absorção de vitamina D.
Desfechos	-DMO -Eventos adversos
Características da linha de base	- Idade (anos): no grupo intervenção média de 22 anos. - Sexo no nascimento: no grupo intervenção 90/108 (83%) eram do sexo masculino e 89/104 (86%) no grupo controle. - Concentração sérica de vitamina D (ng/ml): a mediana no grupo intervenção era de 15,7ng/ml e no grupo controle 16,8ng/ml. No grupo intervenção 25%; 34%; 39% e 2% tinham concentração deficiente (<12ng/ml); inadequado(<20ng/ml); adequado (\geq 20ng/ml) e excessiva ($>$ 50ng/ml), respectivamente. Já no grupo controle eram 29%; 37%;35% e 0%, respectivamente. - Tempo de diagnóstico de HIV (em anos): a mediana foi de dois anos em ambos os grupos. -Ingestão diária de Vitamina D (Ul/dia): a mediana foi de 174 no grupo intervenção e 119 no grupo controle. - Duração do tratamento prévio com tenofovir (mediana): no grupo intervenção 20,5 meses e no grupo controle 17,5 meses - Densidade mineral óssea na coluna lombar (mediana)g/cm²: era de 1,06(0,99 a 1,19) no grupo intervenção e de 1,08 (0,98 a 1,20) no grupo controle. - Densidade mineral óssea no quadril (mediana)g/cm²-score z: no grupo intervenção o score foi de -0,40 (-1,10 a 0,10) e no controle foi de -0,65 (-1,35 a 0,00).
Resultado	- Concentrações séricas de vitamina D: Na semana 48, o 25-OHD era >20 ng/mL em 98% e 51% dos grupos VITD3 e placebo, respectivamente. Na semana 48 a concentração mediana de vitamina D era 36,9 (30,5, 42,4) ng/mL no grupo intervenção e 20,6 (14,4, 25,8) ng/mL no grupo placebo. - Densidade mineral óssea-DMO: -A DMO na coluna lombar aumentou 1,15% (-0,75%, 2,74%) no grupo VITD3 ($P < 0,001$) e 0,09% (-1,49%, 2,61%) no grupo

	<p>placebo ($P = 0,001$), <u>sem diferença significativa entre os 2 grupos</u> ($P = 0,12$).</p> <p>-Score z da DMO do colo femural (mudança da linha de base até a semana 48) -mediana: foi de 0,00 (-0,20 a 0,10) no grupo intervenção e 0,00 (-0,20 a 0,10) no grupo controle.</p> <p>-Score z da DMO total de quadril (mudança da linha de base até a semana 48) -mediana: foi de 0,00 (-0,10 a 0,10) em ambos os grupos.</p> <p>-Eventos adversos graves: houve 5/109 (4,59%) eventos adversos no grupo intervenção e 6/105 (5,71%) no grupo controle.</p> <p>-Outros eventos adversos: houve 6/109 (5,50%) eventos adversos no grupo intervenção e 8/105 (7,62%) no grupo controle. No grupo intervenção os eventos foram colite; proctite e gastroenterite.</p>
Conclusão dos autores	A suplementação mensal de altas doses de vitamina D3 aumentou significativamente a DMO na coluna lombar ao longo de 48 semanas em jovens infectados pelo HIV em regimes estáveis de terapia antirretroviral contendo tenofovir, independentemente do status basal de vitamina D.
Conflito de interesse	Os autores declararam não haver conflito de interesse
Observação	Um escore Z negativo indica densidade mineral óssea menor que a média.
Referência	Havens PL, Stephensen CB, Van Loan MD, Schuster GU, Woodhouse LR, Flynn PM, Gordon CM, Pan CG, Rutledge B, Harris DR, Price G, Baker A, Meyer WA 3rd, Wilson CM, Hazra R, Kapogiannis BG, Mulligan K; Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions (ATN) 109 Study Team. Vitamin D3 Supplementation Increases Spine Bone Mineral Density in Adolescents and Young Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection Being Treated With Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2018 Jan 6;66(2):220-228. doi: 10.1093/cid/cix753. PMID: 29020329; PMCID: PMC5848310.
Estudo	Havens PL et. al.,2012
Título	Vitamin D3 Decreases Parathyroid Hormone in HIV-Infected Youth Being Treated With Tenofovir: A Randomized, Placebo-Controlled Trial
Objetivo	Determinar o efeito da suplementação de vitamina D (VITD) na reabsorção tubular de fosfato (TRP), hormônio da paratireoide (PTH), fosfatase alcalina óssea (BAP) e C-telopeptídeo (CTX) em jovens infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) recebendo e não recebendo terapia antirretroviral combinada (TARC) contendo tenofovir disoproxil fumarato (TDF).
Amostra	N=203; 102 no grupo intervenção e 101 no grupo controle

	-Para a população de interesse , indivíduos em uso de tenofovir o n=118 com 59 indivíduos no braço vitamina D e 59 no grupo placebo.
Intervenção	Grupo A: Vitamina D3 50.000 UI por via oral a cada quatro semanas Grupo B: Cápsula de gelatina placebo.
Comparador	Placebo
Perda de seguimento	No grupo com tenofovir: -Subgrupo Vitamina D: N=7 - Subgrupo placebo: N=11
Follow up/Tempo de seguimento	12 semanas
Randomização	A inscrição foi estratificada com base no tratamento ARV atual: TART contendo TDF ou TART sem TDF. Dentro desses grupos (TDF e sem TDF), os participantes foram designados aleatoriamente, em blocos fixos de 4 por sexo, para tratamento com vitamina D3 50.000UI (102 participantes) ou placebo (101 participantes).
Critérios de elegibilidade	Critério de inclusão: Pessoas de 18 a 25 anos com infecção por HIV-1 tratadas com base de tratamento estável terapia antirretroviral combinada (TARc) com antirretrovirais (ARVs) e RNA plasmático de HIV-1, contendo TDF e sem TDF dentro de 60 dias antes da entrada. Critérios de exclusão: Os indivíduos com doenças renais, gravidez ou lactação atual ou recente; uso de medicamentos que afetam a DMO, interferem na absorção de vitamina D ou na excreção de TDF ou causam nefrotoxicidade; uso de suplementos de vitamina D 0,400 UI/dia; ou TFG estimada, 70 mL/ min/1,73 M ² , o limite superior do normal (ULN), ou relação cálcio/creatinina na urina 0,020 mg/mg
Desfecho	Concentração sérica de Vitamina D Segurança: medida pela ausência de alteração no cálcio urinário, na relação cálcio/creatinina urinária e na taxa de filtração glomerular.
Características da linha de base	-Idade (anos): no grupo intervenção e no grupo controle a mediana foi de 21 anos. -Sexo no nascimento: no grupo intervenção 43/59 (73%) eram do sexo masculino e 16/59 (27%) eram do sexo feminino. No grupo controle 43/59 (73%) eram do sexo masculino e 16/59 (27%) eram do sexo feminino.

	<p>-Concentração sérica de vitamina D (ng/ml): No grupo intervenção 19% tinham concentração deficiente(<12ng/ml); 36% Concentração insuficiente (<20ng/ml); 42% concentração suficiente (≥ 20ng/ml) e 3% concentração em excesso (>50ng/ml). Já no grupo controle 25% tinham concentração deficiente(<12ng/ml); 34% concentração insuficiente (<20ng/ml); 39% concentração suficiente (≥ 20ng/ml) e 2% concentração em excesso (>50ng/ml)</p> <p>-Tempo de diagnóstico de HIV (em anos): a mediana foi de dois anos em ambos os grupos.</p> <p>-Ingestão diária de Vitamina D (Ul/dia): a mediana foi de 177 no grupo intervenção e 96 no grupo controle.</p> <p>-Duração do tratamento prévio com tenofovir (mediana): No grupo intervenção: \leq 6 meses, 10/25 (17%), 6 \leq 24 meses, 25/53 (42%), > 24 meses, 24/40 (41%). No grupo controle \leq 6 meses, 15/25 (25%), 6 \leq 24 meses, 28/53 (47%), > 24 meses, 16/40 (27%).</p>
Resultado	<p>Braço com Tenofovir</p> <p>Concentração de Vitamina D sérica 25-OH ng/ml: Semana 12. Grupo intervenção: A diferença de média em relação a linha de base era de 15,6ng/mL, com desvio padrão de 15,4 ng/ml. (52 participantes, P< 0,001). Grupo Controle/placebo: A diferença de média em relação a linha de base era de 0,7ng/mL, com desvio padrão de 6,9 ng/ml. 48 participantes, P=0,701.</p> <p>-Concentração de Vitamina D sérica 1,25-OH (pmol/L): Semana 12. Grupo intervenção: A diferença de média em relação a linha de base era de 115,6 pmol/L, com desvio padrão de 47,6 pmol/L. (52 participantes, P= 0,003). Grupo Controle/placebo: A diferença de média em relação a linha de base era de 11 pmol/L, com desvio padrão de 54 pmol/L. 47 participantes, P=0,118.</p> <p>Segurança- A segurança deste regime de vitamina D é apoiada pela ausência de alteração significativa no SCa ou na TFG, embora tenha havido uma alteração clinicamente insignificante, mas estatisticamente significativa, na Relação UCa/UCr no grupo TDF. Um participante em no grupo TDF e randomizado para tratamento com vitamina D teve elevação persistente em UCa/UCr 0,20 mg/mg no início do estudo e durante o estudo. Outros quatorze (4 TDF, 10 TDF; 9 vitaminas D, 5 placebos) tiveram um único episódio de UCa/UCr 0,20 mg/mg que voltou</p>

	ao normal quando verificado novamente. Todos foram incluídos nas análises. Não houve toxicidades clínicas relacionado ao tratamento.
Conclusão dos autores	A suplementação mensal de altas doses de vitamina D diminuiu os níveis de PTH naqueles em TARVc contendo TDF, mas não naqueles em regimes que não continham TDF. Este efeito ocorreu naqueles com concentrações basais suficientes e insuficientes de 25-OHD. Esses resultados sugerem que a suplementação de vitamina D pode compensar um efeito potencial do TDF na regulação do equilíbrio do cálcio e do metabolismo ósseo.
Conflito de interesse	Todos os autores enviaram o Formulário do ICMJE para Divulgação de Potenciais Conflitos de Interesse. Foram divulgados conflitos que os editores consideram relevantes para o conteúdo do manuscrito.
Observação	A ausência de evidências consistentes de interações de vitaminas A e D e o uso de TDF com alterações nos marcadores de formação óssea (BAP) e reabsorção (CTX) podem ser decorrentes do tempo de acompanhamento relativamente curto do estudo ou do diferente curso de tempo dos osteoblastos para se diferenciarem em osteoclastos ou células osteogênicas em resposta à suplementação de vitamina D. Mais estudos com acompanhamento mais longo e medições diretas da DMO são necessários para definir o efeito do tratamento com vitamina D sobre saúde óssea em jovens usando TDF. Os principais pontos fortes do estudo incluem o desenho randomizado e controlado por placebo e o uso de uma formulação de vitamina D uma vez por mês, o que reduziu a carga de comprimidos e permitiu a observação direta dos participantes que tomavam cada dose. Isto eliminou a variabilidade associada à baixa adesão à medicação do estudo.
Referência	Havens PL, Stephensen CB, Hazra R, Flynn PM, Wilson CM, Rutledge B, Bethel J, Pan CG, Woodhouse LR, Van Loan MD, Liu N, Lujan-Zilberman J, Baker A, Kapogiannis BG, Mulligan K; Adolescent Medicine Trials Network (ATN) for HIV/AIDS Interventions 063 study team. Vitamin D3 decreases parathyroid hormone in HIV-infected youth being treated with tenofovir: a randomized, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(7):1013-25. doi: 10.1093/cid/cir968. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22267714; PMCID: PMC3297650.
<p>Legenda:</p> <p>PTH=paratormônio</p> <p>TARVc=Terapia antirretroviral</p> <p>UCa/UCr=razão entre o cálcio urinário e creatinina urinária</p> <p>SCa=cálcio sérico</p> <p>DMO=densidade mineral óssea</p> <p>TFG=Taxa de filtrado glomerular</p>	