

**ANA ISABELA MORSCH PASSOS**

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS FUNCIONAIS RESPIRATÓRIOS EM  
PACIENTES ADULTOS INFECTADOS PELO HIV**

Universidade Estadual de Campinas, 2011.





---

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS FUNCIONAIS RESPIRATÓRIOS EM  
PACIENTES ADULTOS INFECTADOS PELO HIV**

Ana Isabela Morsch Passos

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós- Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração em Ciências Básicas. Sob orientação da Profa. Dra. Maria Luiza Moretti.

Campinas, 2011.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

P268a Passos, Ana Isabela Morsch, 1985 -  
Avaliação de parâmetros funcionais respiratórios em  
pacientes adultos infectados pelo HIV. / Ana Isabela  
Morsch Passos. -- Campinas, SP: [s.n.], 2011.

Orientador: Maria Luiza Moretti  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. AIDS (Doença). 2. Testes Respiratórios. 3.  
Espirometria. 4. Tabagismo. 5. Terapia Anti-Retroviral  
de Alta Atividade. I. Moretti, Maria Luiza. II.  
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Evaluation of functional respiratory parameters in HIV infected adult patients

**Palavras-chave em inglês:**

AIDS (Disease)

Breath Tests

Spirometry

Smoking

Antiretroviral Therapy, Highly Active

**Área de concentração:** Ciências Básicas

**Titulação:** Mestre em Clínica Médica

**Banca examinadora:**

Maria Luiza Moretti [Orientador]

Audrey Borghi e Silva

Eduardo Mello de Capitani

**Data da defesa:** 07-07-2011

**Programa de Pós-Graduação:** Faculdade de Ciências Médicas

---

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Ana Isabela Morsch Passos

---

---

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Luiza Moretti

---

---

Membros:

---

1. Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Maria Luiza Moretti



---

2. Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Audrey Borghi e Silva



---

3. Prof. Dr. Eduardo Mello de Capitani



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 07/07/2011

---

Dedico este trabalho a meus pais: princípio, meio e fim; que incondicionalmente iluminam meus caminhos obscuros.

## **Agradecimentos**

À orientadora deste projeto, Maria Luiza Moretti, pelos ensinamentos.

À co-orientadora deste projeto, Evelyn Regina Couto, pelos ensinamentos.

Aos docentes responsáveis pelos ambulatórios da disciplina de Infectologia: Plínio Trabasso, Mariângela Ribeiro Resende, Marcelo de Carvalho Ramos, Francisco Hideo Aoki, Raquel Silveira Bello Stucchi.

Ao Doutor Francisco Hideo Aoki, pela autorização de uso dos Ambulatórios da disciplina de Infectologia para coleta de dados.

Ao Doutor Silvio Moraes de Rezende, pela liberação do Laboratório de Função Pulmonar de Procedimentos Especializados para coleta de dados.

Às funcionárias do Laboratório de Função Pulmonar: Lourdes Rodrigues, Inês Dejavitte e Luzia Alexandre, pela colaboração.

Às funcionárias da SEH/HC Eliene Pinheiro, Lisete da Costa e Roseli Villani, pela gentileza e eficiência.

À secretária do Programa de Pós Graduação em Clínica Médica Adriana Peredo Lisboa, pela gentileza e eficiência.

Ao Coordenador do Programa de Pós Graduação em Clínica Médica Ricardo de Lima Zollner, pela oportunidade.

Meus sinceros agradecimentos a todos os pacientes, que colaboraram integralmente para o andamento deste projeto.

Ao FAEPEX/FCM, pelo Auxílio à Pesquisa, Convênio 519.294, Número 101-09.

Nada há no intelecto que não tenha  
estado antes nos sentidos...  
(Aristóteles)

**RESUMO**

A função pulmonar, em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tem sido associada com a redução nos parâmetros de ventilação pulmonar. Métodos: Foi realizado estudo do tipo corte transversal para avaliar a função pulmonar de pacientes com aids atendidos em ambulatórios de doenças infecciosas. Foram avaliados dados de espirometria, pressão inspiratória máxima (P<sub>Imáx</sub>) e pressão expiratória máxima (P<sub>Emáx</sub>). Também foram coletados, através de prontuários médicos, dados clínicos, demográficos e laboratoriais. Resultados: Os dados de P<sub>Imáx</sub> e P<sub>Emáx</sub> foram avaliados em 73 pacientes, o exame de espirometria foi avaliado em 54 pacientes. O tempo médio de infecção pelo HIV (em anos) foi semelhante para os homens (8,5 ± 5,1) e mulheres (10,4 ± 4,2, p = 0,13) e o tempo médio de utilização da terapia antiretroviral foi de 8,5 ± 4,1 anos para as mulheres e 7,7 ± 4,1 anos para os homens (p = 0,46). Os valores de P<sub>Imáx</sub> e P<sub>Emáx</sub> foram abaixo do previsto em 38 (52%) e 25 (34%) pacientes, respectivamente. O uso do tenofovir e a presença de tosse, no momento em que o teste foi realizado, foram independentemente associados com P<sub>Emáx</sub> abaixo do valor previsto. Valores elevados de creatinoquinase foram associados com o uso prolongado de terapia antiretroviral (9,6 ± 4,1 anos versus 7,4 ± 3,9 anos, p = 0,05). Os valores de capacidade vital forçada (CVF) se apresentaram reduzidos em 14 (26,4%) pacientes e foi independentemente associado com risco cardiovascular intermediário ou alto (p = 0,002) e com murmúrio vesicular reduzido à ausculta pulmonar (p = 0,047). Os valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) foram significativamente menores nos pacientes com tempo prolongado de tabagismo (p = 0,019) e risco cardiovascular intermediário ou alto (p = 0,003). A redução da relação VEF<sub>1</sub>/CVF foi associada com o tabagismo (p = 0,041). Conclusão: Nas medidas de P<sub>Imáx</sub> e P<sub>Emáx</sub>, 38 (52,1%) e 25 (34,2%) pacientes apresentaram resultados abaixo do previsto. O exame de Espirometria foi considerado normal em 45 pacientes. Houve diagnóstico de distúrbio obstrutivo e restritivo em um (1,9%) e 8 (14,8%) pacientes. O uso de Tenofovir e a presença de tosse foram independentemente associadas à P<sub>Emáx</sub> abaixo do previsto. Pacientes com

menores valores de CVF foram os com maior risco cardiovascular e murmúrio vesicular diminuído à ausculta pulmonar. Pacientes com menores valores de VEF<sub>1</sub> foram aqueles com maior tempo de tabagismo e maior risco cardiovascular. A variável independentemente associada a valores reduzidos de VEF<sub>1</sub>/CVF foi tabagismo.

**ABSTRACT**

Background: Pulmonary function, in HIV infected patients, has been associated with reduction in pulmonary ventilation parameters Methods: We conducted a sectional study to evaluate the pulmonary function of AIDS patients cared for in the infectious diseases ambulatories. Maximal inspiratory (MIP) and expiratory (MEP) pressures and spirometry were assessed. Clinical, demographic and laboratorial data were also evaluated. Results: MIP and MEP were assessed in 73 and spirometry in 54 patients. The mean time of HIV infection (in years) was similar for men ( $8.5\pm 5.1$ ) and women ( $10.4\pm 4.2$ ;  $p= .13$ ) and the mean time of use of antiretroviral therapy (ART) was  $8.5\pm 4.1$  years for women and  $7.7\pm 4.1$  years for men ( $p= .46$ ). MIP and MEP values were not normal in 38 (52%) and 25 (34%) patients, respectively. The use of tenofovir (TVF) and presence of cough, by the time the test was performed, were independently associated MEP below the predictive value. Elevated CK values were associated with prolonged time ARV usage ( $9.6\pm 4.1$  years vs  $7.4\pm 3.9$  years;  $p= .05$ ). FVC was reduced in 14 (26.4%) patients and was independently associated with high and/or intermediate cardiovascular risk ( $p= .002$ ), and those with reduced vesicular murmur in auscultation ( $p= .047$ ).  $FEV_1$  was significantly lower in patients with prolonged time of smoking ( $p= .019$ ) and high and/or intermediate cardiovascular risk ( $p= .003$ ). Reduced  $FEV_1/FVC$  ratio was associated with smoking ( $p= .041$ ). Conclusions: In measurements of MIP and MEP, 38 (52.1%) and 25 (34.2%) patients had results below forecast. The spirometry test was considered normal in 45 patients. There was a diagnosis of obstructive and restrictive ventilation disorder in one (1.9%) and 8 (14.8%) patients. The use of tenofovir and cough were independently associated with lower than expected MEP. Patients with lower values of FVC had the highest cardiovascular risk and reduced breath sounds on pulmonary auscultation. Patients with lower values of  $FEV_1$  were those with longer duration of smoking and increased cardiovascular risk. The variable independently associated with lower values of  $FEV_1/FVC$  was smoking.

## **Lista de Abreviaturas**

3TC= Lamivudina

A= Altura

ABC= Abacavir

aids= *Acquired Immunodeficiency Syndrome*; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Anti HAV= Anticorpos contra o vírus Hepatite A

Anti Hbc= Anticorpos contra o core do vírus Hepatite B

Anti Hbs= Anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus Hepatite B

Anti HCV= Anticorpos contra o vírus Hepatite C

ATP= Trifosfato de Adenosina

ATS= *American Thoracic Society*

ATZ= Atazanavir

AZT= Zidovudina

CDG= *Centers for Disease Control and Prevention*

CK= Creatinoquinase

CVF= Capacidade Vital Forçada

D4T= Estavudina

DDI= Didanosina

DNA= Ácido Desoxirribonucleico

DVO= Distúrbio Ventilatório Obstrutivo

DVR= Distúrbio Ventilatório Restritivo

EFV= Efavirenz

EPE= Erro Padrão da Estimativa

EP= Erro Padrão

ERF= Escore de Risco de Framingham

Hbs Ag= Antígeno de superfície do vírus Hepatite B

HIV= Vírus da imunodeficiência humana

IC= Intervalo de confiança

IMC= Índice de Massa Corporal

IP= Inibidores da Protease

ITRNN= Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos

ITRNs= Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos

ITRNucleotídeo= Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleotídeos

LIN= Limite Inferior de Normalidade

LOPI= Lopinavir

NFV= Nelfinavir

NVP= Nevirapina

OR= *Odds Ratio*

P= Peso

PEmáx= Pressão Expiratória Máxima

PImáx= Pressão Inspiratória Máxima

R<sup>2</sup>= Coeficiente de determinação

RITO= Ritonavir

SAQ= Saquinavir

TARV= Terapia Antiretroviral

TFV= Tenofovir

TOXO IgG= Anticorpos IgG contra a toxoplasmose

TPHA= Teste de hemaglutinação indireta para determinação de anticorpos contra o *Treponema pallidum*

VDRL= *Venereal Disease Research Laboratory*

VEF<sub>1</sub>= Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

## **Lista de Tabelas**

**Tabela 1-** Contra indicações do teste de Manovacuometria

**Tabela 2-** Quantificação dos distúrbios ventilatórios pela espirometria

**Tabela 3-** Categorias de risco para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres

**Tabela 4-** Cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres

**Tabela 5-** Pressões respiratórias máximas em homens e mulheres, para cada faixa etária

**Tabela 6-** Equações de regressão para o cálculo das Pressões Respiratórias Máximas em função da idade, de acordo com o gênero

**Tabela 7-** Relação das variáveis contínuas selecionadas para análise estatística

**Tabela 8-** Relação das variáveis categóricas selecionadas para análise estatística

**Tabela 9-** Frequência de pacientes de acordo com intervalos de tempo de diagnóstico conhecido de infecção pelo HIV

**Tabela 10-** Episódios de doenças oportunistas/associadas descritos em prontuário médico

**Tabela 11-** Frequência de sintomas respiratórios dos 79 pacientes estudados segundo faixas etárias e gênero

**Tabela 12-** Esquemas antiretrovirais dos 79 pacientes estudados em uso no momento da entrevista inicial

**Tabela 13-** Classes de antiretrovirais em uso no momento da entrevista inicial

**Tabela 14-** Exames laboratoriais dos 79 pacientes estudados

**Tabela 15-** Marcadores Sorológicos dos 79 pacientes incluídos no estudo

**Tabela 16-** Classificação do Risco Cardiovascular dos 79 participantes de acordo com gênero e faixa etária

**Tabela 17-** Resultados significativos da análise de regressão logística univariada para Pressão Expiratória Máxima

**Tabela 18-** Resultados significativos da análise de regressão logística multivariada para Pressão Expiratória Máxima

**Tabela 19-** Relação entre o número de pacientes com resultados de Pressões Respiratórias Máximas e Espirometria

**Tabela 20-** Resultados da análise de regressão logística univariada para Espirometria

**Tabela 21-** Resultados da análise de regressão linear univariada para Capacidade Vital Forçada

**Tabela 22-** Resultados da análise de regressão linear multivariada para Capacidade Vital Forçada

**Tabela 23-** Resultados da análise de regressão linear univariada para VEF<sub>1</sub>

**Tabela 24-** Resultados da análise de regressão linear multivariada para VEF<sub>1</sub>

**Tabela 25-** Resultados da análise de regressão linear univariada para VEF<sub>1</sub>/CVF

**Tabela 26-** Resultados da análise de regressão linear multivariada para VEF<sub>1</sub>/CVF

## **Lista de Figuras**

**Figura 1-** Esquema de coleta de dados do estudo

**Figura 2-** Fluxograma de pacientes incluídos no estudo

**Figura 3-** Classificação de Risco Cardiovascular dos pacientes estudados

**Figura 4-** Números de pacientes com provas de manovacuometria normais e abaixo do previsto

**Figura 5-** Classificação do exame de Espirometria

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	x
<b>ABSTRACT</b> .....	xiii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	25
1.1 Manifestações pulmonares da infecção pelo HIV.....	27
1.2 Fatores predisponentes para declínio da função pulmonar na infecção pelo HIV.....	29
1.3 Importância da avaliação da função pulmonar em pacientes infectados pelo HIV.....	31
1.3.1 Pressões Respiratórias Máximas.....	33
1.3.2 Espirometria.....	35
1.4 Terapia antiretroviral e a função muscular.....	38
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	42
2.1 Objetivo geral.....	43
2.2 Objetivos específicos.....	43
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	44
3.1 Aspectos éticos.....	45
3.2 Tipo de estudo.....	45
3.3 Período e local de pesquisa.....	45
3.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	45
3.5 Procedimentos da pesquisa.....	46
3.5.1 Entrevista inicial.....	46
3.5.2 Índice de Turner.....	47
3.5.3 Risco cardiovascular.....	48
3.5.4 Massa corporal e estatura.....	51

3.5.5 Pressões Respiratórias Máximas.....	52
3.5.6 Espirometria.....	54
3.6 Análise estatística.....	55
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>60</b>
4.1 Características da população de estudo.....	61
4.2 Manovacuometria.....	69
4.3 Espirometria.....	72
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>78</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>88</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>90</b>
<b>8 ANEXOS.....</b>	<b>104</b>
8.1 Anexo 1 – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa.....	105
8.2 Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	107
8.3 Anexo 3 – Ficha para coleta de dados.....	109
8.4 Anexo 4 – Relatório de análise estatística.....	114
8.5 Anexo 5 – Artigo submetido para a Revista <i>Respiratory Care</i> .....	126

## **1. INTRODUÇÃO**

Em 1981 foram documentados os primeiros casos de uma nova e importante enfermidade. Foram notificados, ao *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), vários casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e de Sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos previamente saudáveis (1). Tal desordem atualmente é conhecida como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) e causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Muito foi estudado sobre a história natural da infecção pelo HIV, especialmente porque qualquer órgão do corpo pode estar envolvido nas inúmeras complicações que caracterizam a imunossupressão causada pela doença (2).

O HIV é um retrovírus que causa no organismo uma disfunção imunológica crônica e progressiva, devido ao declínio do número de linfócitos CD4, sendo que quanto mais baixo for o número destes, maior o risco do indivíduo desenvolver aids, resultando em diversas manifestações de doenças oportunistas (3,4,5).

A imunossupressão inclui qualquer condição congênita ou adquirida, temporária ou crônica, na qual os mecanismos de defesa do organismo estão comprometidos, com conseguinte aumento de infecções (6). Os riscos de infecção oportunista são determinados pela interação entre o patógeno, seus mecanismos de virulência, sua patogênese e os mecanismos de defesa do hospedeiro. Cada um desses determinantes, por sua vez, é influenciado por múltiplos fatores (7).

A infecção pelo vírus HIV tem causado aumento na incidência de infecções oportunistas causadas por vírus, bactérias, fungos e protozoários (1,8,9). A imunidade celular é o principal mecanismo de resistência do hospedeiro a diversos patógenos, sendo exatamente esta imunidade comprometida pela infecção pelo HIV (10). Além dos agentes bacterianos, os fungos são comumente encontrados nos pulmões de indivíduos com aids, sendo que desses o *Pneumocystis jirovecii* é o mais freqüente. Tal fato prediz um mau prognóstico, pois a infecção por este fungo pode induzir a replicação do HIV (11).

São diversos os sinais e sintomas que levam os pacientes aos hospitais para investigações clínicas e tratamento. Podem estar afetados o sistema respiratório, o sistema nervoso central, o sistema digestivo e elementos sanguíneos, entre outros (4).

A perda de peso severa é um problema comum associado à infecção pelo HIV. A perda de massa corporal magra, que é predominantemente musculoesquelética, é a alteração mais significativa na composição corporal (12). Diversos fatores podem estar envolvidos na perda de peso como anorexia, má absorção, hipermetabolismo devido a tumor, caquexia, infecção e desequilíbrio endócrino. Neste tipo de paciente, pode existir tanto um maior requerimento metabólico como um bloqueio metabólico no que se refere ao uso de nutrientes (13).

A classificação da infecção pelo HIV em adultos e adolescentes mais utilizada é a proposta pelo CDC, publicada em 1992 (14), que se baseia no estado imunológico do paciente (representado pelo número de linfócitos CD4+ no sangue periférico) e em categorias clínicas (15).

### **1.1 Manifestações pulmonares da infecção pelo HIV**

Os pulmões são os órgãos alvo da doença pelo HIV, talvez por sua estreita relação com o meio ambiente, constituindo-se na fonte de maior morbidade; embora não exista uma lesão pulmonar específica causada pela infecção pelo HIV. Apesar da presença altamente especializada de efetores imunológicos nos pulmões, os mecanismos de defesa falham no controle da propagação de doenças oportunistas (6,15,16,17).

As infecções respiratórias do trato superior como rinites, faringites, sinusites e as bronquites agudas são as causas mais comumente encontradas de sintomas respiratórios na assistência ambulatorial. Já no ambiente hospitalar, as infecções

oportunistas pulmonares são as causas mais frequentes e numa unidade de terapia intensiva, a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* é sem dúvida a causa respiratória mais comum de internação (18). No Brasil, destaca-se a tuberculose como a doença pulmonar mais frequente do que a pneumocistose neste grupo de pacientes.

Sintomas respiratórios das infecções oportunistas pulmonares incluem tosse, dispnéia e dor tipo pleurítica, isolados ou combinados entre si. A tosse pode ser seca ou produtiva com escarro claro, purulento, com raios de sangue ou franca hemoptise. A dispnéia pode ser leve ou grave, apresentando-se ao repouso. Sintomas constitucionais tais como febre, calafrios, sudorese noturna, anorexia e perda ponderal podem estar presentes. Além disso, outros sintomas extrapulmonares podem ajudar no diagnóstico diferencial de infecções oportunistas e neoplasias. A oximetria de pulso revela diminuição da saturação de oxigênio e pode ser uma boa estimativa da gravidade e rápida progressão da doença (19).

As principais causas de dispnéia em pacientes com HIV são as infecções pulmonares (pneumocistose, tuberculose pulmonar, pneumonias), o aumento da produção de secreção, bronquiectasia, bronquite crônica, asma, sinusite, refluxo esofágico e pneumotórax espontâneo. Para controle destes sintomas pode-se utilizar oxigenoterapia, fisioterapia respiratória e técnicas de relaxamento, especialmente de músculos acessórios da respiração (20).

Na maioria dos casos, os achados clínicos e radiológicos são suficientes para fechar diagnóstico, entretanto, em alguns casos, os achados clínicos e radiológicos não são específicos. Além disso, pode ser difícil definir o diagnóstico através de radiografia de tórax (21). No hospedeiro imunocomprometido, o diagnóstico etiológico das pneumonias é complexo. A maioria destes pacientes não expectora. A falta de disponibilidade de técnicas para cultivo e diagnóstico sorológico em algumas instituições e o grande espectro de agentes infecciosos,

por vezes com concomitância de patógenos, contribuem para a dificuldade diagnóstica (6).

## **1.2 Fatores predisponentes para declínio da função pulmonar na infecção pelo HIV**

Como nos demais tecidos, a infecção pelo HIV causa um decremento do número de Linfócitos T CD4+ pulmonares (22). A infecção pelo HIV se caracteriza pelo comprometimento de células que expressam a molécula CD4 em sua superfície e, especificamente, pela perda progressiva de linfócitos T CD4 (16). A destruição não se limita aos Linfócitos T, havendo ainda defeitos na imunidade humoral (células B). Apesar da produção de imunoglobulinas estar incrementada, a habilidade de gerar respostas antígeno-específicas está deprimida (22).

Estudos imunológicos demonstram que, em relação aos pulmões, células de linhagem monócito-macrófago contêm receptores CD4, sendo, portanto, suscetíveis aos efeitos citopáticos do HIV. Os monócitos e os linfócitos CD4+ servem como veículo para disseminação passiva da infecção pelo HIV (16,23).

O HIV está presente tanto nos macrófagos como nos linfócitos alveolares, bem como em outras células pulmonares, apresentando um efeito precoce que resulta em uma alveolite inicialmente protetora e posteriormente supressora. A ativação de macrófagos alveolares pelo HIV e outros agentes pode, através da liberação de citocinas inflamatórias, prejudicar as trocas gasosas e também levar à replicação viral (24).

Em estudo histopatológico de amostras pulmonares de 11 pacientes infectados pelo HIV, observou-se que o vírus é fortemente correlacionado com a lesão da parede alveolar, ou seja, alteração enfisematosa (25).

As infecções oportunistas são as complicações mais comuns, mas neoplasias malignas, e ocasionalmente pneumonias intersticiais, também acometem o sistema respiratório. A incidência dessas afecções varia segundo diferentes países ou regiões (15).

Os indivíduos infectados pelo HIV apresentam com frequência queixas respiratórias. As infecções oportunistas (bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virais e parasitárias) e as neoplasias representam o espectro de doenças pulmonares relacionadas ao HIV (18). Embora cada uma dessas condições revele quadro clínico e radiológico particular, existe uma enorme variabilidade e superposição dessas apresentações. Desta forma, nenhuma evidência clínica, laboratorial e radiológica pode ser considerada patognomônica de uma doença em particular (19,26).

Ainda é estudado se as pneumonias associadas ao HIV causam ou não mudanças permanentes na função pulmonar. Apesar da alta frequência de pneumonia em pacientes infectados pelo HIV, pouco é sabido sobre os efeitos de infecções respiratórias oportunistas na função pulmonar. No estudo de Morris *et al.* (2000) observou-se que a infecção pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV causa um permanente declínio na função pulmonar, mais notavelmente uma obstrução ao fluxo aéreo. As alterações pulmonares encontradas nos pacientes com pneumocistose foram as mais graves (27).

Um dos principais problemas associados com o tratamento respiratório de infecções oportunistas é a manutenção da ventilação alveolar adequada. Pacientes com doença pulmonar, neuromuscular ou musculoesquelética primária estão sob risco de insuficiência respiratória. A força muscular respiratória pode estar normal ou aumentada, porém insuficiente para superar aumento de carga respiratória. Independente dos fatores predisponentes, a fadiga da musculatura respiratória é frequente (28). O trabalho respiratório pode aumentar decorrente da diminuição da complacência pulmonar, do aumento da resistência das vias

aéreas, presença de expiração ativa e uso dos músculos acessórios da respiração (29).

### **1.3 Importância da Avaliação da Função Pulmonar em pacientes infectados pelo HIV**

A disseminação mundial da aids, principalmente em pessoas de faixa etária ativa no mercado de trabalho e previamente hípidas, exige dos profissionais de saúde a total compreensão da doença, bem como de sua evolução e intercorrências (20,30).

Para a maioria dos pacientes com infecção pelo HIV, o curso da doença não está relacionado com malignidades ou doenças infecciosas graves ou fatais no seu início, e sim, em grande parte das vezes, com doenças de progressão lenta, com período latente de meses ou anos. Assim, os benefícios de qualquer intervenção, a longo prazo, vão depender dos distúrbios específicos acarretados pelas manifestações provocadas pelos agentes oportunistas (31). A avaliação precoce da função pulmonar com instituição de intervenção adequada em indivíduos infectados pelo HIV é relatada como uma forma de melhora da qualidade de vida do paciente (20,32,33). Em caso de detecção de disfunções, a terapia pode ser introduzida a tempo de evitar complicações e incapacidades. Toda avaliação tem por objetivo conhecer não só as alterações estruturais e fisiológicas causadas pela enfermidade, bem como o perfil psicológico do indivíduo frente a doença (17).

Os testes clínicos de função pulmonar têm um papel essencial no manejo de pacientes com doenças pulmonares e também naqueles sob risco de desenvolvimento de disfunção respiratória. Os dados objetivos obtidos através dos testes podem ser correlacionados com sintomas subjetivos como a dispnéia (30,34). A interpretação do teste de função pulmonar do paciente permite definir o diagnóstico da doença pulmonar bem como avaliar a melhora ou piora do paciente com a evolução do tratamento (29).

O conhecimento da fisiologia respiratória e o entendimento biomecânico toracopulmonar são imprescindíveis para a compreensão da função muscular respiratória e sua respectiva avaliação. Toda alteração do volume corrente e do ritmo respiratório representa alteração do padrão respiratório. Os sinais físicos da disfunção dos músculos respiratórios são a utilização dos músculos acessórios, o movimento paradoxal da caixa torácica e abdome, bem como taquipnéia. Quando os músculos respiratórios acessórios estão muito comprometidos com a respiração, suas outras funções ficam prejudicadas. Se, ao mesmo tempo tais músculos forem solicitados para outras atividades, o paciente interrompe a respiração ou altera seu ritmo, modificando de forma ativa o padrão respiratório (35).

Os músculos apresentam duas funções: a de desenvolver força e encurtar. No sistema respiratório, a força é geralmente estimada como a pressão e encurtamento, alterações de volume pulmonar ou deslocamento de estruturas da parede torácica. A caracterização quantitativa de força dos músculos respiratórios geralmente tem invocado medições dos volumes, deslocamentos, pressões, e as taxas de variação dessas variáveis com o tempo (36).

O músculo respiratório é o principal efetor da bomba respiratória. Sem dúvida, em todas as doenças que afetam o sistema respiratório podem ocorrer alterações na função muscular com menor ou maior intensidade. A força contrátil dos músculos respiratórios normalmente é avaliada por medidas de pressão que esses músculos podem gerar durante contrações voluntárias. Tais forças dependem do estímulo neural e estão diretamente relacionadas com as propriedades intrínsecas do músculo. As pressões geradas no sistema respiratório dependem de forças geradas durante as contrações musculares e das propriedades elásticas do pulmão e da caixa torácica (28,35).

### 1.3.1 Pressões Respiratórias Máximas

O procedimento mais comum e menos dispendioso para a avaliação da função pulmonar é a medição rotineira da força dos músculos respiratórios e consiste em medidas de pressão inspiratória estática máxima (PI<sub>máx</sub>) e de pressão expiratória estática máxima (PE<sub>máx</sub>) através da manovacuometria. Trata-se de uma técnica de fácil aplicação, sensível e com reprodutibilidade aceitável. O manovacuômetro é um aparelho simples, com custo acessível e que tem por finalidade operacional medir as pressões respiratórias positiva (manômetro) e negativa (vacuômetro). Tais pressões representam, respectivamente, a força da musculatura expiratória e inspiratória. Ele deve permitir a leitura pressórica estável e ser graduado em cmH<sub>2</sub>O negativo e positivo. A PI<sub>máx</sub> e a PE<sub>máx</sub> são medidas com o manovacuômetro ao nível da boca, estando a via aérea ocluída (6,37).

A mensuração das pressões respiratórias máximas (PI<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub>) permite informar aspectos da função pulmonar, como o mecanismo de tosse, que é importante para a higiene brônquica. Uma tosse efetiva requer pressão suficiente para causar compressão dinâmica das vias aéreas e alto fluxo aéreo (38). A fraqueza da musculatura respiratória apresentada em indivíduos infectados pelo HIV pode ser resultante da infecção pelo vírus ou das complicações respiratórias associadas a infecções oportunistas (33), podendo estar relacionada com a redução da tolerância aos esforços físicos, aumento da dispnéia e piora na qualidade de vida.

A reprodutibilidade do teste depende da capacidade cognitiva do paciente e do domínio técnico do examinador. A tabela 1 define as contra-indicações da mensuração das pressões respiratórias máximas (6,39).

A mensuração das pressões respiratórias máximas está indicada em casos de (34,39):

- Diagnóstico diferencial de dispnéia ou distúrbio restritivo sem causa aparente

- Confirmação de disfunção de músculos ventilatórios em certos estados mórbidos
- Distúrbios neuromusculares
- Avaliação pré operatória da função dos músculos ventilatórios
- Avaliação da resposta à fisioterapia e à reabilitação respiratória
- Avaliação da possibilidade de desmame da ventilação mecânica

Tabela 1: Contra indicações do teste de Manovacuometria

<b>Contra indicações do teste de Manovacuometria</b>
<b>Absolutas</b>
Infarto agudo do miocárdio ou Angina instável recente
Hipertensão arterial sistêmica grave e sem controle
Aneurisma da aorta
Pneumotórax
Fístulas pleurocutâneas ou pulmonares
Cirurgia ou traumatismo recente sobre as vias aéreas superiores, tórax ou abdome
Hérnias abdominais
Problemas agudos de ouvido médio
Glaucoma ou descolamento de retina
Hidrocefalia, meningocele
Estado geral de deterioração física ou mental que impeça a colaboração do paciente
<b>Relativas</b>
Pouca colaboração do paciente
Traqueostomia
Paralisia facial
Hemorroidas sangrantes
História de síncope tussígena
Doenças da coluna vertebral

Os relatos prévios das pressões respiratórias máximas para definir a causa de dispnéia, em 23 homens infectados pelo HIV sem história prévia de doenças pulmonares oportunistas, mostraram resultados de P<sub>Imáx</sub> 23% menores quando comparados ao grupo controle (40).

### 1.3.2 Espirometria

Outro importante teste de função pulmonar é a espirometria (do latim spirare = respirar + metrum = medida). O teste espirométrico mede os volumes, capacidades e fluxos pulmonares, a partir de manobras respiratórias padronizadas, e os compara com padrões de referência para altura, sexo e idade (34,41); auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e quantificação dos distúrbios ventilatórios. A espirometria deve ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou doença respiratória conhecida (42). De acordo com os resultados, as condutas terapêuticas poderão ser mais específicas e as reavaliações poderão constatar a eficácia da terapia aplicada. (17).

Em 1846, o inglês John Hutchinson construiu o primeiro espirômetro e já fazia mensurações de capacidade vital e associações de seus resultados com situações clínicas. O objetivo inicial era o de avaliação de risco para fins de cálculo atuarial para contratos de seguro de vida. Em 1933 Hermanssen introduziu o estudo do tempo associado à medida de volumes pulmonares. No entanto, os estudos mais importantes de fisiopatologia pulmonar só ocorreram a partir da década de quarenta, impulsionados por Cournand, Darling e Richards. Em torno de 1950 Tiffeneau e Pinelli introduziram a análise e valorização da curva expiratória forçada (43,44).

A espirometria tem como objetivo detectar precocemente ou confirmar as disfunções pulmonares obstrutivas e restritivas, bem como avaliar a evolução clínica de uma pneumopatia, avaliar recursos terapêuticos e risco cirúrgico (34,45).

O teste espirométrico é frequentemente utilizado em pacientes que apresentam sinais ou sintomas pulmonares tais como: dispnéia, sibilância, tosse, expectoração crônica, ortopnéia, sons respiratórios reduzidos, anormalidades da parede torácica, alterações na radiografia de tórax e nas medidas dos gases

arteriais. Desde que os testes de função pulmonar são medidas quantitativas, eles são a maneira mais objetiva para mensurar a extensão do envolvimento pulmonar pela doença (42). A espirometria é realizada rotineiramente nas avaliações pneumológicas, ainda que a origem do processo patológico seja extrapulmonar. Suas indicações mais freqüentes são: diagnóstico funcional, diferenciação funcional, quantificação do distúrbio, investigação de sintomas, acompanhamento de evolução e resposta terapêutica, avaliação de incapacidade, avaliação pré-operatória e direcionamento de condutas em pacientes cardiopatas (43,44,45).

O exame espirométrico apresenta algumas contra indicações, como: hemoptise, angina recente, descolamento de retina, crise hipertensiva, edema pulmonar, aneurisma de aorta torácica (42), pneumotórax, aneurisma cerebral ou abdominal, cirurgia ocular recente, cirurgia torácica ou abdominal recente (43). Devem ser observadas e descritas ainda as seguintes condições, que poderão impedir o indivíduo de alcançar resultados ótimos ou repetidos: dor torácica ou abdominal, dor oral ou facial exacerbada pelo uso de bocal, incontinência urinária de esforço, demência ou confusão mental (44).

As manobras realizadas produzem curvas volume-tempo e fluxo-volume que, para sua utilização, passam por critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade padronizadas pela *American Thoracic Society* (ATS), além dos critérios de seleção dos melhores valores. Dentre os critérios de aceitabilidade estão: inspiração máxima antes do início do teste, início satisfatório da expiração, expiração sem hesitação, evidência de esforço máximo e ausência de artefatos (tosse no primeiro segundo, vazamento, obstrução da peça bucal, manobra de valsalva), duração satisfatória do teste (em geral 6 segundos), término adequado (existência de platô no último segundo) (47).

O exame espirométrico é uma manobra que requer entendimento, coordenação e cooperação por parte do avaliado. As recomendações do procedimento são um importante componente do teste (45,47). Para a realização

das manobras, o indivíduo deve ser instruído de acordo com sua capacidade de aprendizado, a fim de que seja conseguida a colaboração máxima. As recomendações existem para que se possa obter um número suficiente de manobras de adequada qualidade e então determinar se estas são reprodutíveis, implicando que o máximo esforço foi alcançado (47). De acordo com Pereira (2002) (42) o procedimento deve ser descrito cuidadosamente, com ênfase na necessidade de evitar vazamentos em torno da peça bucal e da necessidade de inspiração máxima seguida de expiração rápida e sustentada até que o observador ordene a interrupção. O procedimento deve sempre ser demonstrado pelo técnico.

O ambiente utilizado para a espirometria deve ser calmo e privado. Os bocais utilizados são descartáveis, a fim de evitar transmissão de infecções durante a realização das provas espirométricas. Durante o exame a posição sentada tem sido preferível (46) por questões de segurança, a fim de evitar queda devido a síncope. A cadeira utilizada deve ser fixa, sem rodas. A cabeça do paciente estará na posição neutra e mais ou menos fixa, sendo utilizado clipe nasal durante a realização das manobras.

Seis padrões de espirometria podem ser encontrados: normal, distúrbio ventilatório restritivo (DVR), distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), inespecífico, distúrbio obstrutivo com capacidade vital forçada reduzida e distúrbio misto ou combinado. O DVO pode ser identificado na presença de volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e relação entre capacidade vital forçada (CVF) e  $VEF_1$  ( $VEF_1/CVF$ ) reduzida. Um DVO pode ser definido como uma redução desproporcional dos fluxos máximos com respeito ao volume máximo (CVF) que pode ser eliminado. O DVR é caracterizado fisiologicamente por redução na capacidade pulmonar total. A redução na CVF na ausência de obstrução ao fluxo aéreo (relação  $VEF_1/CVF$  preservada) é utilizada para inferir a presença de um DVR. A classificação da gravidade dos distúrbios ventilatórios é classificada em quatro categorias, conforme descrito na Tabela 2 (42).

O teste espirométrico já foi utilizado para avaliação de complicações pulmonares relativas à infecção pelo HIV, em 1149 pacientes provenientes de seis Centros de Referência em Saúde dos Estados Unidos (27). Em estudo realizado em Londres, as variáveis de CVF e VEF<sub>1</sub> foram empregadas para estimar a influência do tabagismo nas condições clínicas de 95 adultos infectados pelo HIV (48). A manobra de CVF foi também incluída em estudos com pacientes HIV positivos sem histórico de complicações pulmonares oportunistas e determinar a prevalência de sintomas respiratórios nestes indivíduos (49,50).

Tabela 2: Quantificação dos distúrbios ventilatórios pela espirometria. Adaptado de Pereira (2002)

<b>Distúrbio</b>	<b>VEF<sub>1</sub> (%)</b>	<b>CVF (%)</b>	<b>VEF<sub>1</sub>/CVF (%)</b>
<b>Leve</b>	60-79	60-79	60-79
<b>Moderado</b>	41-59	51-59	41-59
<b>Grave</b>	≤40	≤50	≤40

VEF<sub>1</sub>= Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; CVF= Capacidade Vital Forçada.

#### **1.4 Terapia antiretroviral e a função muscular**

A distribuição universal de medicamentos antiretrovirais no Brasil foi iniciada em 1991 no Estado de São Paulo com a zidovudina (AZT). O país foi o primeiro da América Latina a adotar essa política para a população afetada pela epidemia da aids (51).

A terapia antiretroviral (TARV) é fundamental para a sobrevivência dos pacientes infectados pelo HIV. A introdução da TARV e o uso da profilaxia para as infecções oportunistas resultaram em dramática redução da mortalidade e morbidade (52,53,54,55,56,57,58) e diminuição da frequência de infecções oportunistas (57). Esta redução na mortalidade está relacionada à disponibilidade de drogas antiretrovirais mais efetivas e ao melhor entendimento de seu uso

(51,53,56,58). Porém, como resultado, encontramos outros problemas clínicos, como dislipidemias, lipodistrofia, intolerância à glicose e aumento do ácido láctico (59). Em estudo randomizado e comparativo das combinações de Nevirapina, Didanosina e AZT, pelo menos 10% dos pacientes infectados pelo HIV relataram sintomas como fadiga, cefaléia, dor abdominal, anorexia, diarreia, flatulência, náusea e mialgia (58). Alterações no paladar, mal estar e insônia são freqüentes nas primeiras quatro semanas do uso da zidovudina (60).

A zidovudina, fármaco anteriormente denominado azidotimidina, pertencente à classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs), foi aprovado para comercialização em março de 1987. Foi a primeira droga antiretroviral recomendada para tratamento de pacientes infectados pelo HIV, sintomáticos ou não (61). Os ITRNs inibem a replicação do HIV devido à sua alta afinidade com a enzima transcriptase reversa (uma DNA polimerase viral). A toxicidade mitocondrial é atualmente reconhecida como o mais importante efeito adverso do tratamento com ITRNs, podendo causar miopatia, neuropatia periférica, lipoatrofia, esteatose hepática e acidose láctica (59,62).

Foram descritos diversos casos de miopatia induzida pela zidovudina, com apresentação de reduzida força muscular proximal e elevação de creatinoquinase. Resultados de biópsia muscular de quadríceps de pacientes que receberam terapia com AZT por mais de seis meses demonstram mudanças miopáticas severas. Achados de microscopia eletrônica incluem destruição de sarcômeros com alteração na forma de fibras musculares. As mitocôndrias musculares apresentaram ampla variação em tamanho, degeneração e corpos laminares (63,64,65) Terapia de longo prazo com esta droga causa miopatia mitocondrial, com característica histológica destrutiva de fibras do tipo “ragged red” e proliferação de mitocôndrias anormais (60,66,67).

Achados indicam que os ITRNs, entre eles a Zidovudina, inibem a replicação do DNA mitocondrial, resultando em escassez de energia na célula

muscular (63). A tarefa biológica do DNA mitocondrial é codificar para as subunidades das enzimas envolvidas na cadeia respiratória, que estão localizadas na membrana interna mitocondrial. Quando os ITRNs causam esgotamento de ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial, ocorre ainda um defeito na função da cadeia respiratória e conseqüentemente uma alteração nas vias metabólicas e na síntese oxidativa de ATP (68).

O músculo esquelético é um tecido de longa vida, sincicial e suas fibras musculares são multinucleadas. Uma redução inicial no DNA mitocondrial de algumas destas células irá persistir, e apresentar um efeito negativo em sítios musculares distantes do evento lesivo inicial da zidovudina. Neste caso, as mitocôndrias lesadas permanecem dentro das miofibrilas, coexistindo com mitocôndrias saudáveis. Em outros tecidos não sinciciais, como o fígado e os rins, células contendo mitocôndrias lesadas são rápida e facilmente eliminadas da população celular, sem comprometer a dinâmica respiratória tecidual (66).

Em comparação com outros inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, o potencial do Tenofovir em induzir toxicidade mitocondrial em diferentes tipos de células humanas foi considerado baixo (69,70,71). Parsonage *et al.* (2005) descrevem o caso de uma paciente de 56 anos de idade com diagnóstico de aids há dois anos, em uso de Tenofovir em associação com Abacavir, Ritonavir e Lopinavir. Após 11 meses em uso do regime antiretroviral houve início de quadro de dor e fraqueza muscular, sendo diagnosticada miopatia proximal. Após três meses de retirada do Tenofovir houve resolução dos sintomas (72).

Sabe-se que a função pulmonar em pacientes com aids pode ser afetada por diversas condições clínicas. Assim, o estudo da função pulmonar nestes pacientes, de acordo com a categoria clínica, pode detalhar a avaliação respiratória utilizando medidas quantitativas. A identificação de alterações da função pulmonar dos indivíduos pode proporcionar melhores condições de

tratamento, atuação no desconforto e melhora de sintomas respiratórios através de intervenção precoce. A rotina de avaliação da função pulmonar em pacientes infectados pelo HIV melhora o entendimento das manifestações pulmonares da aids, otimizando a qualidade de vida dos pacientes portadores da síndrome.

## **2. OBJETIVOS**

## **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a função pulmonar de indivíduos adultos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, classificados em diferentes categorias clínicas e assistidos nos ambulatórios da Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

## **2.2 Objetivos específicos**

- Mensurar as Pressões Respiratórias Máximas;
- Determinar os distúrbios ventilatórios através do exame de Espirometria;
- Comparar variáveis clínicas e epidemiológicas com os dados de função pulmonar.

### **3. METODOLOGIA**

### **3.1 Aspectos éticos**

O projeto foi avaliado de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, sob parecer de número 710/2008 (Anexo 1). Todos os pacientes estudados foram informados a respeito dos objetivos da pesquisa, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

### **3.2 Tipo de estudo**

Trata-se de estudo do tipo corte transversal. Optou-se por amostra não probabilística de conveniência.

### **3.3 Período e local de pesquisa**

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil, no Ambulatório da Disciplina de Moléstias Infecciosas e no Laboratório de Função Pulmonar da Disciplina de Pneumologia. A coleta de dados se procedeu no período de maio de 2009 a julho de 2010.

### **3.4 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos no estudo indivíduos com diagnóstico clínico e laboratorial de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, de acordo com os critérios estabelecidos pelo CDC (14), classificados nas diferentes categorias clínicas, com idade entre 20 a 80 anos, de ambos os gêneros.

Foram excluídos do estudo os indivíduos que apresentaram:

- Estado que impossibilitasse a colaboração
- Limitação física incapacitante
- Doenças oportunistas pulmonares em atividade
- Tuberculose em atividade ou curada
- Infarto agudo do miocárdio recente
- Angina instável recente
- Aneurisma aórtico
- Pneumotórax
- Fístula da parede costal ou pulmonar
- Cirurgia ou trauma recente de vias aéreas superiores ou tóraco abdominal
- Hérnia abdominal
- Problemas agudos de ouvido médio
- Descolamento de retina ou glaucoma
- Processos neurológicos
- Hemoptise
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada
- Edema pulmonar
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Diabetes Mellitus descompensado

### **3.5 Procedimentos da pesquisa**

#### **3.5.1 Entrevista inicial**

Após a seleção dos pacientes, a partir dos critérios de inclusão e exclusão através da análise prévia de prontuários, os mesmos foram contatados nos dias de suas consultas ambulatoriais, no Ambulatório de Moléstias Infecciosas, onde ocorreu uma entrevista e foram esclarecidos os procedimentos da pesquisa, bem como foi obtido o consentimento livre e esclarecido.

Alguns dados foram obtidos através de prontuário médico, a saber: nome, HC, gênero, data de nascimento, tempo de diagnóstico HIV, via de transmissão, classificação de acordo com o CDC, uso de terapia antiretroviral, uso de outros medicamentos, doenças associadas/opportunistas que o paciente teve até o momento da entrevista e exames complementares. Foram aceitos os exames existentes em prontuários médicos datados em até seis meses prévios da data da entrevista inicial.

Durante a entrevista, foram coletados, através de ficha previamente formulada (Anexo 3) dados de interesse para a pesquisa, a saber: telefone para contato, endereço, naturalidade, procedência, tabagismo, atividades laborativas, queixas respiratórias, medidas antropométricas, pressão arterial sistêmica, ausculta pulmonar e pressões respiratórias máximas. Os métodos serão descritos detalhadamente a seguir.

Após a entrevista, os pacientes foram encaminhados ao Laboratório de Função Pulmonar, localizado no segundo andar do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, na área de procedimentos especializados, para realização da espirometria. O exame foi agendado de acordo com a disponibilidade de vagas do Laboratório, com período máximo de até dois meses após a entrevista inicial. O esquema de coleta de dados do estudo pode ser observado na Figura 1.

### **3.5.2 Índice de Turner**

Para todos os pacientes com aids, foi calculado o Índice de sobrevivência baseado na severidade proposto por Turner e colaboradores (73). O índice é baseado na condição que define o início da doença e na severidade das complicações que existirem nos três primeiros meses após o primeiro diagnóstico de uma condição definidora de aids.

As legendas A, B, C e D correspondem respectivamente às severidades mínima (50% sobrevivência em 43 meses), leve a moderada (50% sobrevivência em 22 meses), moderada a acentuada (50% sobrevivência em 18 meses) e máxima (50% sobrevivência em 13 meses).

### **3.5.3 Risco Cardiovascular**

A estratificação de ocorrência de doença coronariana foi calculada através do Escore de Risco de Framingham (ERF) (74) conforme indicado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (75). Nele se estima a probabilidade de ocorrer Infarto do Miocárdio ou morte por doença coronária no período de dez anos, em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica. O Escore inclui categorias de fatores de risco como idade, colesterol total, tabagismo, colesterol HDL e pressão arterial sistólica. Cada categoria gera um somatório de pontos (Tabela 3).

Após o cálculo do total de pontos, o resultado é apresentado em porcentagem (Tabela 4), sendo identificado como:

- Risco Baixo, onde  $ERF < 10\%$
- Risco Intermediário, onde  $ERF$  entre 10 e 20%
- Risco Alto, onde  $ERF > 20\%$

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (75), o mais claro identificador de risco de doença aterosclerótica é a manifestação prévia da própria doença. Desta forma, o primeiro passo na estratificação do risco é a identificação de manifestações clínicas da doença aterosclerótica ou de seus equivalentes. Indivíduos identificados com as condições abaixo possuem risco maior que 20% em 10 anos de apresentar novos eventos cardiovasculares:

- Doença arterial coronária manifesta atual ou prévia (angina instável, isquemia silenciosa, síndrome coronária aguda ou cardiomiopatia isquêmica)
- Doença arterial cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório)
- Doença aneurismática ou estenótica de aorta abdominal e seus ramos
- Doença arterial periférica
- Doença arterial carotídea (estenose maior ou igual a 50%)
- Diabetes melito tipo 1 ou 2

Tabela 3: Categorias de fatores de risco para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres. Adaptado de Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose (2007)

HOMENS						MULHERES							
					<b>Pontos</b>						<b>Pontos</b>		
<b>Idade</b>						<b>Idade</b>							
20-34						-9	20-34						-7
35-39						-4	35-39						-3
40-44						0	40-44						0
45-49						3	45-49						3
50-54						6	50-54						6
55-59						8	55-59						8
60-64						10	60-64						10
65-69						11	65-69						12
70-74						12	70-74						14
75-79						13	75-79						16
<b>Colesterol Total mg/dL</b>	<b>Idade 20-39</b>	<b>Idade 40-49</b>	<b>Idade 50-59</b>	<b>Idade 60-69</b>	<b>Idade 70-79</b>	<b>Colesterol Total mg/dL</b>	<b>Idade 20-39</b>	<b>Idade 40-49</b>	<b>Idade 50-59</b>	<b>Idade 60-69</b>	<b>Idade 70-79</b>		
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0		
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1		
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1		
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2		
≥ 280	11	8	5	3	1	≥ 280	13	10	7	4	2		
<b>Fumo</b>						<b>Fumo</b>							
Não						0	Não						0
Sim						8	Sim						9
<b>Colesterol HDL mg/dL</b>					<b>Pontos</b>	<b>Colesterol HDL mg/dL</b>					<b>Pontos</b>		
≥ 60					-1	≥ 60					-1		
50-59					0	50-59					0		
40-49					1	40-49					1		
< 40					2	< 40					2		
<b>Pressão Arterial Sistólica mmHg</b>				<b>Não Tratada</b>	<b>Tratada</b>	<b>Pressão Arterial Sistólica mmHg</b>				<b>Não tratada</b>	<b>Tratada</b>		
< 120				0	0	< 120				0	0		
120-129				0	1	120-129				1	3		
130-139				1	2	130-139				2	4		
140-159				1	2	140-159				3	5		
≥ 160				2	3	≥ 160				4	6		

HDL= High Density Lipoprotein

Tabela 4: Cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres.

Adaptado de Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose (2007)

HOMENS		MULHERES	
Total de Pontos	Risco Absoluto em 10 anos (%)	Total de Pontos	Risco Absoluto em 10 anos (%)
< 0	< 1	< 9	< 1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥ 25	≥ 30
≥ 17	≥ 30	-	-

### 3.5.4 Massa corporal e estatura

A massa corporal e a estatura dos participantes foram avaliadas em uma balança mecânica adulto com estadiômetro modelo 110 Welmy®.

A estatura do avaliado é a distância do solo até o ponto mais alto da cabeça (vértex). Para efetuar a medição, o indivíduo esteve em posição ortostática, de costas para o instrumento de medida, com os pés juntos e voltados para frente, ombros relaxados, braços ao longo do corpo, bem apoiado contra a superfície de medida (superfície posterior do calcanhar, cintura pélvica, cintura escapular e região occipital). A medição foi feita com o indivíduo em apnéia inspiratória, de modo a minimizar possíveis alterações na altura. A cabeça esteve posicionada paralelamente ao solo e o avaliado descalço, inclusive sem meias (76,77).

Para situar a cabeça do avaliado adequadamente, foi utilizado como referência o Plano de Frankfurt, caracterizado pela linha imaginária que passa pelo ponto mais baixo do bordo inferior da órbita direita e pelo ponto mais alto do bordo superior do meato auditivo externo correspondente. Esta linha esteve paralela ao solo, já que o indivíduo se encontrava em posição ortostática (76,77).

Após avaliação da massa corporal e estatura do paciente, foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), através da fórmula  $IMC=P/(A)^2$ , onde P=peso, em quilogramas (kg), e A=altura, em metros (m). Os indivíduos foram classificados, de acordo com critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde, em (78,79):

- Abaixo do peso, onde  $IMC < 18,50$
- Peso normal, onde  $IMC$  entre 18,50 e 24,99
- Acima do peso, onde  $IMC \geq 25,00$
- Obeso, onde  $IMC \geq 30,00$

### **3.5.5 Pressões respiratórias máximas**

Para a realização das medidas respiratórias máximas foi utilizado manovacuômetro digital MVD +300/-300cmH<sub>2</sub>O Globalmed<sup>®</sup>. Foram seguidas as recomendações de Black e Hyatt para a realização do teste (80). O paciente permaneceu sentado, utilizando clipe nasal. O manovacuômetro esteve conectado a uma peça bucal plástica rígida. A medida da PEmáx foi realizada a partir da capacidade pulmonar total após inspiração máxima. A medida da PImáx foi realizada a partir do volume residual após expiração máxima. O paciente foi orientado a pressionar os lábios contra a peça bucal durante a realização das medidas, a fim de evitar vazamento perioral.

A técnica foi repetida até serem completadas três medidas satisfatórias, com variação pequena (de até 10%) entre estas, com intervalo de repouso entre as manobras de 1 minuto. Foi escolhido o maior valor obtido dentre as três manobras.

As manobras foram ensinadas e demonstradas aos indivíduos a serem testados, a fim de garantir a compreensão e colaboração desejadas. De acordo com recomendações de Souza (39), durante a realização dos esforços máximos, foi observada a ocorrência de vazamentos de ar pela peça bucal. Quando estes ocorreram, as manobras foram descartadas e o posicionamento da peça bucal foi corrigido. Os indivíduos foram constantemente instruídos a realizar esforço máximo.

Os valores alcançados foram descritos em relação aos valores de referência (Tabela 5) sugeridos por Neder *et al.* (1999) (81).

Tabela 5: Pressões respiratórias máximas em homens e mulheres, para cada faixa etária.

Adaptado de Neder *et al.* (1999)

Idade	HOMENS		MULHERES	
	PI <sub>máx</sub> * (cmH <sub>2</sub> O)	PE <sub>máx</sub> ° (cmH <sub>2</sub> O)	PI <sub>máx</sub> * (cmH <sub>2</sub> O)	PE <sub>máx</sub> ° (cmH <sub>2</sub> O)
20-29	129,3 ± 17,6	147,3 ± 11,0	101,6 ± 13,1	114,1 ± 14,8
30-39	136,1 ± 22,0	140,3 ± 21,7	91,5 ± 10,1	100,6 ± 12,1
40-49	115,8 ± 87,0	126,3 ± 18,0	87,0 ± 9,1	85,4 ± 13,6
50-59	118,1 ± 17,6	114,7 ± 6,9	79,3 ± 9,5	83,0 ± 6,2
60-69	100,0 ± 10,6	111,2 ± 10,9	85,3 ± 5,5	75,6 ± 10,7
70-80	92,8 ± 72,8	111,5 ± 21,0	72,7 ± 3,9	69,6 ± 6,7

\*PI<sub>máx</sub>= Pressão Inspiratória Máxima

°PE<sub>máx</sub>= Pressão Expiratória Máxima

Para o cálculo dos valores previstos para as pressões respiratórias máximas em função da idade, de acordo com o gênero, foram utilizadas as equações descritas na Tabela 6 (81). Para cada parâmetro, o limite inferior de

normalidade foi obtido subtraindo-se do valor previsto pela equação o seguinte produto:  $LIN = 1,645 \times EPE$ , onde LIN= limite inferior de normalidade e EPE= erro padrão da estimativa (39). Os valores de PImáx e PEmáx dos indivíduos avaliados foram classificados como Normal (dentro dos valores previstos) ou Abaixo (abaixo dos valores de limites inferiores previstos) para fins de análise estatística.

Tabela 6: Equações de regressão para o cálculo das pressões respiratórias máximas em função da idade, de acordo com o gênero. Adaptado de Neder *et al.* (1999)

<b>Homens de 20 a 80 anos</b>	
*PImáx (cmH <sub>2</sub> O)	
155,3 - (0,80XIdade)	EPE°=17,3
**PEmáx (cmH <sub>2</sub> O)	
165,3 - (0,81XIdade)	EPE°=15,6
<b>Mulheres de 20 a 80 anos</b>	
*PImáx (cmH <sub>2</sub> O)	
110,4 - (0,49XIdade)	EPE°=9,1
**PEmáx (cmH <sub>2</sub> O)	
115,6 - (0,61XIdade)	EPE°=11,2

°EPE= Erro padrão da estimativa  
 \*PImáx= Pressão Inspiratória Máxima  
 \*\*PEmáx= Pressão Expiratória Máxima

### 3.5.6 Espirometria

Foi utilizado espirômetro Micro Medical®, modelo MicroLoop®. Para realização do exame foram seguidas as recomendações da ATS, 1995.

Quando o exame foi agendado, o paciente recebeu algumas instruções, preconizadas pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (2002) (42):

- Jejum não é necessário
- Café e chá não devem ser ingeridos nas últimas 6 horas
- Não fumar por pelo menos 2 horas antes do exame
- Álcool não deve ser ingerido nas últimas 4 horas
- Refeições volumosas devem ser evitadas 1 hora antes dos testes
- Evitar roupas apertadas
- O paciente deve repousar 5 a 10 minutos antes do teste

Foi realizada manobra de CVF pedindo ao indivíduo que inspirasse profundamente até o máximo possível, e em seguida expirasse rápida e vigorosamente. A CVF representa o volume de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração (42).

As variáveis consideradas para estudo foram: CVF, VEF<sub>1</sub>, Razão entre Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e a Capacidade Vital Forçada (VEF<sub>1</sub>/CVF). Os valores alcançados foram expressos em porcentagens, em relação aos valores de referência para população brasileira descritos por Pereira *et al.* (1992) (82).

Os testes espirométricos realizados pelos pacientes foram classificados como: espirometria normal, DVO, DVR, distúrbio ventilatório inespecífico, distúrbio ventilatório misto ou distúrbio ventilatório obstrutivo com CVF reduzida.

### **3.6 Análise estatística**

A fim de descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%) e estatísticas descritivas das variáveis contínuas com valores de média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

Para analisar os fatores associados aos parâmetros categóricos da função pulmonar foi utilizada a análise de regressão logística, com modelos univariado e multivariado e critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

Para analisar os fatores associados aos parâmetros numéricos da função pulmonar foi utilizada a análise de regressão linear, com modelos univariado e multivariado e critério *Stepwise* de seleção de variáveis. As variáveis sem distribuição normal foram transformadas em postos ou *ranks*.

Foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade dos dados. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja,  $p \leq 0,05$ . Os resultados completos da análise estatística de regressão logística e linear podem ser verificados no Anexo 4.

As seguintes variáveis não foram consideradas nas análises uni e multivariadas de PIM, PEM e nas análises de regressão de VEF1, CVF, e VEF1/CVF: hemoglobina, hematócrito, glicemia, leucócitos, creatinina, ALT, AST e creatinoquinase.

As variáveis contínuas selecionadas para estudo estatístico estão descritas na tabela 7 e as categóricas na tabela 8.

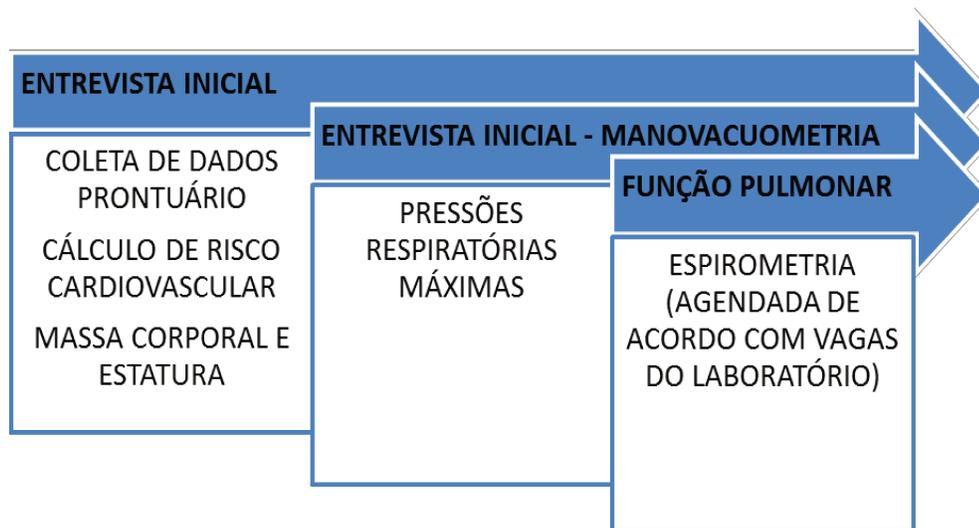


Figura 1: Esquema de coleta de dados do estudo

Tabela 7: Relação de variáveis contínuas selecionadas para análise estatística

---

<b>Variáveis contínuas selecionadas para análise estatística</b>
Idade (anos)
Tempo de tabagismo (anos)
Tempo de etilismo (anos)
Tempo de diagnóstico (anos)
Tempo de TARV (anos)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Linfócitos TCD4 (cel/mm <sup>3</sup> )
Carga viral (cópias/mL)
Hematócrito (%)
Hemoglobina (g/dL)
ALT (U/L)
AST (U/L)
Razão Normalizada Internacional
Tempo de Protrombina (segundos)
Atividade de Protrombina (%)
Creatinoquinase (CK - U/L)
Creatinina (mg/dL)
Colesterol total (mg/dL)
Triglicérides (mg/dL)
Glicemia (mg/dL)

---

IMC= Índice de Massa Corporal; ALT= Alanina transaminase; AST= Aspartato transaminase

Tabela 8: Relação de variáveis categóricas selecionadas para análise estatística

<b>Variável</b>	<b>Categoria</b>
Gênero	Masculino (referência) – Feminino
Idade	<40 anos (referência) 40-49 anos ≥50 anos
Tabagismo	Não (referência) - Sim
Etilismo	Não (referência) - Sim
Tempo de diagnóstico	0-5 anos (referência) 6-10 anos 11-15 anos ≥16 anos
Uso de TARV	Não (referência) – Sim
Tempo de TARV	0-5 anos (referência) 6-10 anos ≥11 anos
Toxoplasmose cerebral	Não (referência) - Sim
Pneumocistose	Não (referência) - Sim
Candidíase oral	Não (referência) - Sim
Herpes Zoster	Não (referência) - Sim
Dispneia	Não (referência) - Sim
Tosse	Não (referência) - Sim
Murmúrio vesicular	Normal (referência) - Diminuído
Ruídos adventícios	Não (referência) - Sim
Risco cardiovascular	Baixo (referência) – Intermediário ou Alto
IMC	Abaixo do peso ou Peso ideal (referência) Acima do peso Obeso
Uso de Lamivudina	Não (referência) - Sim
Uso de Lamivudina+Zidovudina	Não (referência) - Sim
Uso de Tenofovir (TFV)	Não (referência) - Sim
Faixas Linfócitos TCD4 baixo	≥350 (referência) <350
Faixas Linfócitos TCD4 alta	≥500 (referência) <500
Carga viral	Indetectável (referência) – Detectável

TARV= Terapia Antiretroviral; IMC= Índice de Massa Corporal

#### **4. RESULTADOS**

## 4.1 Características da população de estudo

Durante o período do estudo, identificamos 99 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Destes, 86 aceitaram participar da pesquisa e 13 optaram por não participar. Sete indivíduos foram excluídos, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por não conseguirem realizar os exames de manovacuometria e espirometria. A população de estudo foi constituída de 79 pacientes. O grupo que realizou manovacuometria foi composto por 73 pacientes e o grupo que realizou espirometria por 54 pacientes, sendo que 48 indivíduos realizaram ambos os testes de função pulmonar, como pode ser observado na Figura 2.

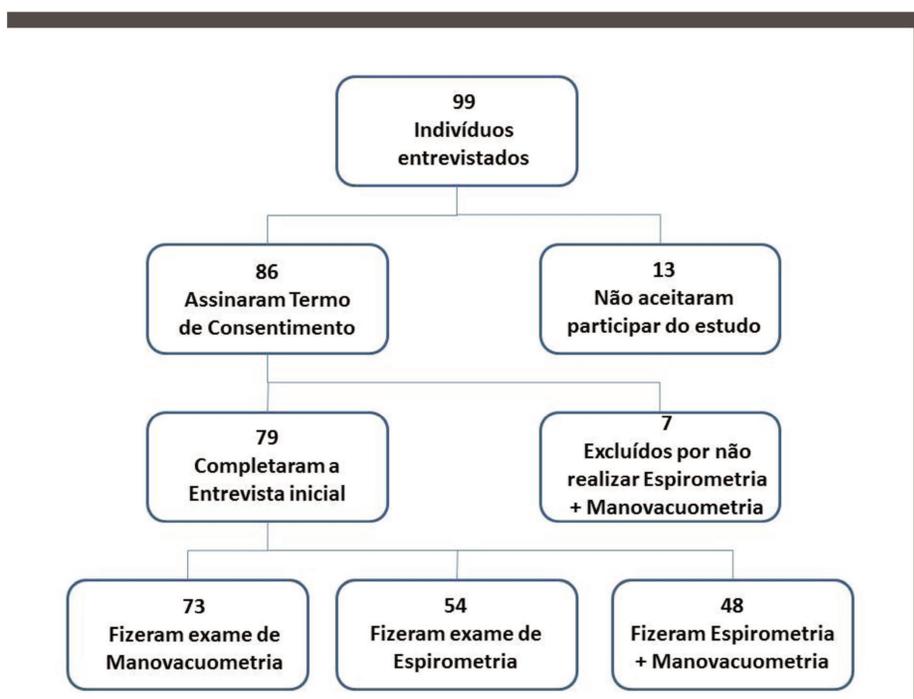


Figura 2: Fluxograma de pacientes incluídos no estudo

Dos 79 participantes, 31 (39,2%) eram gênero feminino e 48 (60,8%) do gênero masculino. A idade média dos pacientes foi de  $43,34 \pm 9,19$  anos. A razão homens: mulheres foi de 1.5:1. A maior parte dos pacientes era natural do Estado de São Paulo (65,4%) e de Minas Gerais (15,4%).

A média de IMC foi de  $24,45 \pm 4,18$  Kg/m<sup>2</sup> sendo que 3 (3,8%) pacientes se encontravam abaixo do peso esperado, 45 (57,0%) apresentaram peso ideal, 22 (27,8%) acima do peso esperado e 9 (11,4%) obesos.

Dentre os 79 pacientes, 23 estavam classificados de acordo com critérios do CDC como A (29,1%), 20 pacientes como B (25,3%) e 36 pacientes na classe C (45,6%). No que se refere à via de transmissão do HIV, 60 pacientes (75,9%) relataram transmissão via sexual, 7 (8,9%) via inoculação de sangue, enquanto 12 (15,2%) referiram desconhecer a via de transmissão.

O tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV em anos foi semelhante ( $p=0,13$ ) entre homens ( $8,5 \pm 5,1$ ) e mulheres ( $10,4 \pm 4,2$ ). A tabela 9 relaciona o tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV dos pacientes estudados e observa-se que a maioria dos pacientes estavam entre os 6 e 15 anos de diagnóstico.

Tabela 9: Frequência de pacientes de acordo com intervalos de tempo de diagnóstico conhecido de infecção pelo HIV

<b>Tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV (n=79)</b>	
Tempo de diagnóstico (anos)	n (%)
0 a 5	19 (24,0)
6 a 10	27 (34,2)
11 a 15	24 (30,4)
16 ou mais	9 (11,4)

HIV= Vírus da Imunodeficiência Humana

Os pacientes foram consultados quanto aos hábitos tabágicos atuais e 17 (21,5%) relataram tabagismo. A frequência de tabagismo foi maior ( $p=0,03$ ) entre as mulheres ( $n=10$ ; 34,5%) do que homens ( $n=6$ ; 13,6%).

Na tabela 10 estão listadas as doenças associadas/opportunistas descritas em prontuário médico até o momento em que foi realizada a entrevista inicial com os pacientes.

Tabela 10: Episódios de doenças oportunistas/associadas descritos em prontuário médico dos 79 pacientes do estudo

<b>Doenças oportunistas/associadas</b>		
	Episódios	Total
<b>Vírus</b>		
Citomegalovirose ocular	1	
Herpes Simples	8	
Leucoencefalopatia	1	
Herpes Zoster	17	
Condilomatose	1	28
<b>Fungos</b>		
Histoplasmose disseminada	1	
Candidiase oral	23	
Candidiase esofágica	5	
Onicomicose	2	
Pneumocistose	10	
Neurocriptococose	1	42
<b>Protozoários</b>		
Toxoplasmose cerebral	10	
Toxoplasmose pulmonar	1	
Criptosporidiose	1	
Microsporidiose	1	13
Neoplasia	5	05

Observação: 88 episódios descritos em prontuários de 79 pacientes.

A frequência de sintomas respiratórios entre a amostra estudada foi a seguinte: 12 pacientes relataram dispnéia (15,2%), 4 relataram dor torácica (5,1%) enquanto 13 pacientes (16,5%) apresentaram tosse no momento da entrevista. A tabela 11 demonstra a frequência de tosse produtiva, tosse seca, dispnéia e dor torácica nas diferentes faixas etárias estudadas.

Tabela 11: Frequência de sintomas respiratórios dos 79 pacientes estudados segundo faixas etárias e gênero

Faixa Etária (anos)	Tosse Produtiva		Tosse Seca		Dispnéia		Dor torácica	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
20 a 29	-	1	-	-	-	1	-	1
30 a 39	2	1	1	-	2	3	-	1
40 a 49	-	2	3	2	2	2	-	1
50 a 59	-	1	-	-	1	1	1	-
60 a 69	-	-	-	-	-	-	-	-
70 a 80	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

Dos 79 pacientes estudados, 75 (95,0%) estavam fazendo uso de antiretrovirais. O tempo de uso de antiretrovirais, em anos, foi semelhante para homens ( $7,7 \pm 4,1$ ) e mulheres ( $8,5 \pm 4,1$ ) ( $p=0,46$ ). Na tabela 12 serão descritos os esquemas antiretrovirais em uso no momento da entrevista inicial.

Tabela 12: Esquemas antiretrovirais dos 79 pacientes estudados em uso no momento da entrevista inicial

Esquema					N
AZT	EFZ	DDI	LOPI/RITO	-	1
AZT	3TC	NVP	-	-	1
AZT	3TC	EFZ	-	-	39
DDI	EFZ	D4T	-	-	1
EFZ	TFV	ATZ	-	-	1
AZT	NVP	LOPI/RITO	-	-	1
3TC	EFZ	D4T	-	-	1
AZT	3TC	ATZ	RITO	-	7
AZT	3TC	ATZ	-	-	2
AZT	3TC	TFV	ATZ	RITO	2
AZT	EFZ	TFV	ATZ	RITO	1
3TC	TFV	LOPI/RITO	-	-	3
3TC	ATZ	RITO	-	-	1
AZT	3TC	EFZ	LOPI/RITO	-	1
3TC	TFV	LOPI/RITO	SAQ	-	1
AZT	3TC	TFV	LOPI/RITO	-	2
D4T	DDI	LOPI/RITO	-	-	1
TFV	ATZ	DDI	RITO	-	1
3TC	EFZ	TFV	-	-	3
3TC	TFV	ATZ	RITO	-	3
AZT	3TC	DDI	-	-	1
AZT	DDI	NFV	-	-	1
AZT	EFZ	DDI	-	-	1
3TC	TFV	ABC	LOPI	-	1
3TC	NVP	ABC	-	-	1
AZT	3TC	DDI	LOPI/RITO	-	1
Total de esquemas					26

AZT= Zidovudina; EFV= Efavirenz; DDI= Didanosina; 3TC= Lamivudina; NVP= Nevirapina; D4T= Estavudina; TFV= Tenofovir; ATZ= Atazanavir; NFV= Nelfinavir; ABC= Abacavir; LOPI= Lopinavir; RITO= Ritonavir; SAQ= Saquinavir

As classes de antiretrovirais em uso no momento da entrevista inicial estão descritos na tabela 13. Nenhum paciente fez uso de Inibidor de Fusão.

Tabela 13: Classes de antiretrovirais em uso pelos pacientes do estudo no momento da entrevista inicial

<b>Classes de Antiretrovirais em uso (n=79)</b>		
	N	Total
<b>ITRNs</b>		
Abacavir	2	
Didanosina	8	
Lamivudina (3TC)	14	
Estavudina	3	
Zidovudina (AZT)	5	
AZT + 3TC	56	88
<b>ITRNucleotídeos</b>		
Tenofovir	18	18
<b>ITRNN</b>		
Efavirenz	49	
Nevirapina	3	52
<b>IP</b>		
Atazanavir	18	
Lopinavir (Lopi)	1	
Ritonavir (Ritona)	15	
Lopi+Ritona	11	
Nelfinavir	1	
Saquinavir	1	47

ITRNs= Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos; ITRNN= Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de Nucleosídeos; IP= Inibidores de Protease; ITRNucleotídeo= Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleotídeos

Em relação aos Linfócitos TCD4, 49 (62,0%) pacientes apresentaram contagem maior ou igual a 500 células/mm<sup>3</sup>, 21 (26,6%) pacientes apresentaram contagem entre 350 a 499 células/mm<sup>3</sup> e 9 (11,4%) pacientes apresentaram contagem entre 200 a 349 células/mm<sup>3</sup>.

Os valores de exames laboratoriais e marcadores sorológicos dos pacientes estudados podem ser avaliados nas tabelas 14 e 15.

Tabela 14: Valores dos resultados de exames laboratoriais dos 79 pacientes estudados

	Média			Mediana			Desvio Padrão		
	H	M	Total	H	M	Total	H	M	Total
Leucócitos (cel/mm <sup>3</sup> )	2,980	3419,3	3152,4	2,850	3,470	3000	1173,4	1272,5	1224,3
Hemoglobina (g/dL)	14,8	13,8	14,4	14,9	13,4	14,3	1,1	3,1	2,2
Hematócrito (%)	42,9	39,1	41,4	42,9	39,1	41,6	2,7	2,6	3,2
Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> )	222166,6	204051,6	229367	220000	231000	226000	55347,3	57384,5	56512,8
Creatinoquinase (U/L)	139,5	119,7	131,6	117,5	94	114	81,9	91	85,7
Uréia (mg/dL)	32,1	27,5	30,3	31	25	29	10,2	8,7	9,8
Creatinina (mg/dL)	1	0,7	0,9	0,8	0,7	0,8	1,1	0,1	0,9
Glicemia (mg/dL)	93,4	86	90,5	90	86	89	17,3	8,2	14,8
ALT (U/L)	25,5	22,1	24,2	24,5	19	22	10,9	12	11,4
AST (U/L)	21,9	21,9	21,9	22	20	22	6,4	7,1	6,7

H= Homens; M= Mulheres; ALT= Alanina transaminase; AST= Aspartato transaminase

Tabela 15: Marcadores Sorológicos dos 79 pacientes incluídos no estudo

<b>Marcadores Sorológicos</b>			
	Testados (n)	Reagente n (%)	Não Reagente n (%)
Anti HAV	75	64 (85,3)	11 (14,7)
Hbs Ag	79	3 (3,8)	76 (96,2)
Anti Hbc	79	26 (32,9)	53 (67,1)
Anti Hbs	77	42 (54,5)	35 (45,5)
Anti HCV	76	6 (7,9)	70 (92,1)
VDRL	79	4 (5,1)	75 (94,9)
TPHA	79	10 (12,7)	69 (87,3)
TOXO IgG	79	49 (62,0)	30 (38,0)

Anti HAV= anticorpos contra o vírus Hepatite A; Hbs Ag= antígeno de superfície do vírus Hepatite B; Anti Hbc= anticorpos contra o core do vírus Hepatite B; Anti Hbs= anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus Hepatite B; Anti HCV= anticorpos contra o vírus Hepatite C; VDRL= sigla de *Venereal Disease Research Laboratory*; TPHA= teste de hemaglutinação indireta para determinação de anticorpos contra o *Treponema pallidum*; TOXO IgG= anticorpos IgG contra a toxoplasmose

O risco cardiovascular, calculado através do ERF, está descrito na tabela 16 de acordo com o gênero e a faixa etária dos participantes do estudo. Foram classificados como risco cardiovascular alto 3 (3,8%) pacientes, como risco intermediário 6 (7,6%) pacientes e como risco baixo 70 (88,6%) pacientes, conforme demonstrado na figura 3.

Tabela 16: Classificação do Risco Cardiovascular dos 79 participantes de acordo com gênero e faixa etária

Risco Cardiovascular	Alto		Intermediário		Baixo	
	F	M	F	M	F	M
20 a 29	-	-	-	-	-	4
30 a 39	-	1	-	-	11	11
40 a 49	-	1	-	1	14	18
50 a 59	-	1	-	3	5	5
60 a 69	-	-	-	1	1	1
70 a 80	-	-	-	1	-	-
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>31</b>	<b>39</b>

F= Feminino; M= Masculino

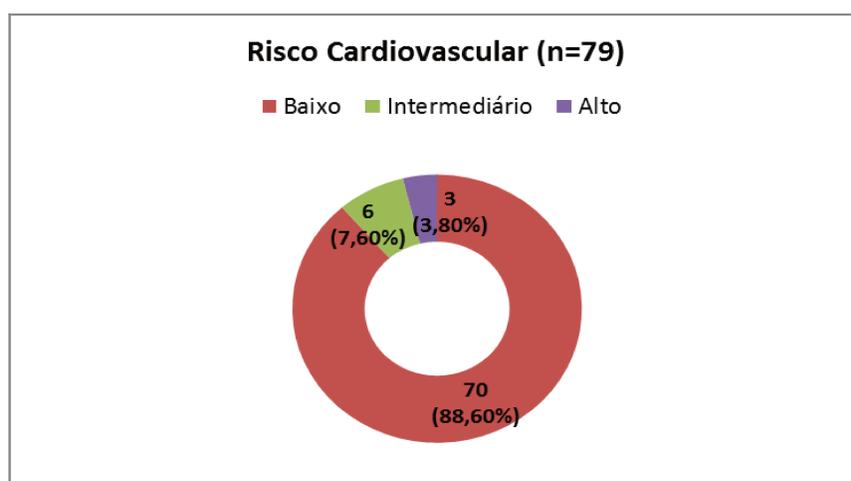


Figura 3: Classificação de Risco Cardiovascular dos participantes estudados

O Índice de sobrevivência, baseado na severidade proposto por Turner e colaboradores, foi calculado para todos os 79 participantes do estudo. Os pacientes classificados em severidade C - Moderada a acentuada foram 19 (24,1%), 11 (13,9%) pacientes foram classificados como severidade A – Mínima, 8 (10,1%) como severidade B – Leve a moderada e 2 (2,5%) como severidade D – Máxima. O Índice foi considerado inexistente para 39 (49,4%) pacientes devido à impossibilidade de cálculo por falta de dados completos em prontuário médico.

#### **4.2 Manovacuometria**

As provas de manovacuometria foram realizadas por 73 indivíduos da amostra. Nas medidas de PImáx, 35 (47,9%) pacientes apresentaram valores normais e 38 (52,1%) pacientes alcançaram valores no teste abaixo do previsto. Nas medidas de PEmáx, 48 (65,8%) pacientes apresentaram valores normais e 25 (34,2%) pacientes apresentaram resultados abaixo do previsto. Valores normais de pressões respiratórias máximas foram alcançados igualmente por homens e mulheres (PImáx  $p=0,24$ ; PEmáx  $p=0,23$ ). Na figura 4 demonstra-se o número de pacientes que apresentaram provas de manovacuometria com valores normais e abaixo do esperado.

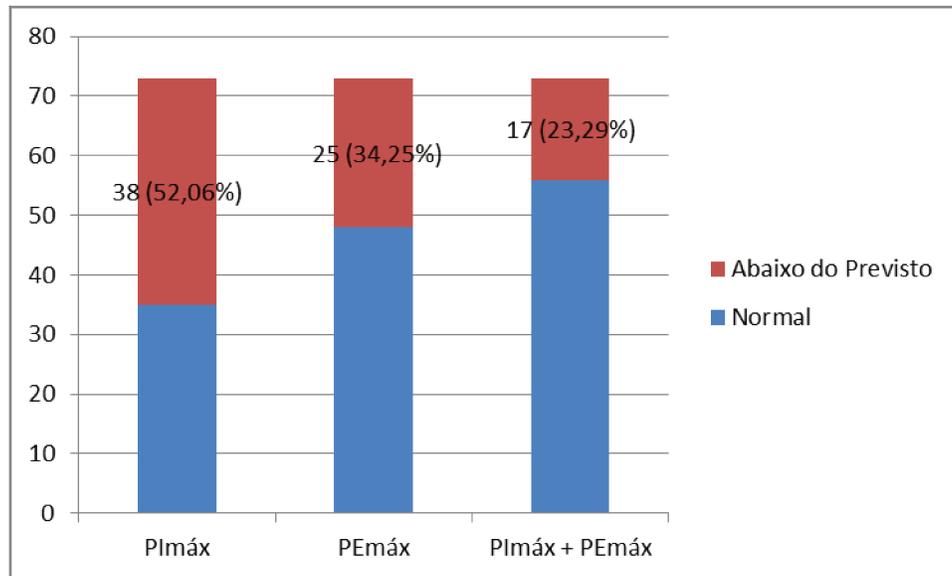


Figura 4: Números de pacientes com provas de manovacuometria normais e abaixo do previsto  
 Plmáx= Pressão Inspiratória Máxima; PEmáx= Pressão Expiratória Máxima

Os resultados da análise de regressão logística univariada e multivariada não apresentaram fatores associados à Plmáx abaixo do previsto.

Os resultados significativos da análise de regressão logística univariada para estudar a relação dos fatores associados à PEmáx abaixo do previsto estão descritos na tabela 17.

Pelos resultados da análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis, verificou-se, como pode ser observado na tabela 18, que as variáveis uso de TFV e tosse foram selecionadas como sendo significativamente associadas à PEmáx abaixo do previsto. Os indivíduos com maior risco de PEmáx abaixo do previsto são os que usam TFV (risco 4,15 vezes maior para os com uso que os sem uso) e os com tosse (risco 6,83 vezes maior para os com tosse que os sem tosse).

Tabela 17: Resultados significativos da análise de regressão logística univariada para Pressão Expiratória Máxima

<b>Análise de regressão logística univariada para PEmáx Abaixo do Previsto</b>				
<b>Variável</b>	<b>Categorias</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95% OR*</b>
Tosse	Não (Ref)*	-	1,00	-
	Sim	0,028	4,05	1,16 – 14,13
IMC	-	0,037	0,865	0,755 – 0,992
Uso de TFV	Não (Ref)*	-	1,00	-
	Sim	0,023	3,94	1,21 – 12,85

\*OR (*Odds Ratio*)= Razão de risco para PEmáx Abaixo do previsto; IC 95% OR= Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco; Ref= referência; PEmáx= Pressão Expiratória Máxima; IMC= Índice de Massa Corporal; TFV= Tenofovir.

Tabela 18: Resultados significativos da análise de regressão logística multivariada para Pressão Expiratória Máxima

<b>Análise de regressão logística multivariada para PEmáx Abaixo do Previsto</b>				
<b>Variável</b>	<b>Categorias</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR*</b>	<b>IC 95% OR*</b>
Uso de TFV	Não (Ref)*	-	1,00	-
	Sim	0,039	4,15	1,07 – 16,01
Tosse	Não (Ref)*	-	1,00	-
	Sim	0,014	6,83	1,48 – 31,61

\*OR (*Odds Ratio*)= Razão de risco para PEmáx Abaixo do previsto; IC 95% OR= Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco; Ref= referência; PEmáx= Pressão Expiratória Máxima; TFV= Tenofovir.

### 4.3 Espirometria

O teste espirométrico foi realizado por 54 indivíduos da amostra. O exame foi considerado normal em 45 (83,3%) pacientes. Houve diagnóstico de distúrbio obstrutivo em um (1,9%) paciente e distúrbio restritivo em 8 (14,8%) pacientes. A figura 5 representa a classificação do exame de espirometria.

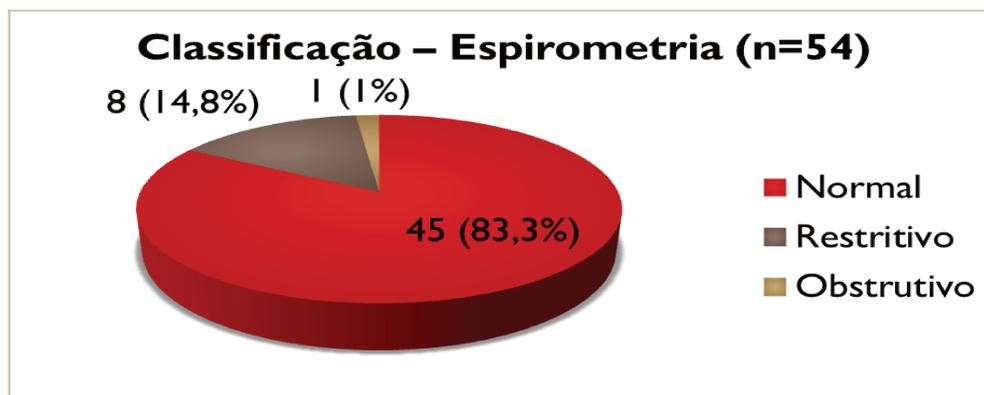


Figura 5: Classificação do exame de Espirometria

Na tabela 19 é possível observar a relação entre o número de pacientes com resultados de pressões respiratórias máximas (P<sub>Imáx</sub> Normal, P<sub>Imáx</sub> Abaixo do previsto, P<sub>Emáx</sub> Normal, P<sub>Emáx</sub> Abaixo do previsto) e Espirometria (Normal, Distúrbio Obstrutivo ou Distúrbio Restritivo).

A tabela 20 apresenta os resultados da análise de regressão logística univariada para estudar a relação dos fatores associados à espirometria alterada (distúrbio obstrutivo ou restritivo). A variável tempo de tabagismo mostrou uma relação significativa com a espirometria alterada ( $p= 0,047$ ).

Pelos resultados da análise multivariada com critério Stepwise de seleção de variáveis, verificou-se que nenhuma das variáveis foi selecionada como sendo significativamente associada à espirometria alterada.

Tabela 19: Relação entre o número de pacientes com resultados de Espirometria e Pressões Respiratórias Máximas

	<b>Espirometria Normal</b>	<b>Distúrbio Obstrutivo</b>	<b>Distúrbio Restritivo</b>
<b>PI<sub>máx</sub> Normal (n=35)</b>	21	1	4
<b>PI<sub>máx</sub> Abaixo (n=38)</b>	19	0	3
<b>PE<sub>máx</sub> Normal (n=48)</b>	26	1	5
<b>PE<sub>máx</sub> Abaixo (n=25)</b>	14	0	2

PI<sub>máx</sub>= Pressão Inspiratória Máxima; PE<sub>máx</sub>= Pressão Expiratória Máxima

Tabela 20: Resultados da análise de regressão logística univariada para Espirometria

<b>Análise de regressão logística univariada para Espirometria</b>				
<b>Variável</b>	<b>Categorias</b>	<b>Valor p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95% OR*</b>
Tempo de tabagismo	-	0,047	1,064	1,001 – 1,132

\*OR (*Odds Ratio*)= Razão de risco para espirometria alterada; IC 95% OR= Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco; Ref= referência

As tabelas 21 e 22 demonstram os resultados significantes das análises de regressão linear univariada e multivariada (com critério *Stepwise* de seleção das variáveis) para estudar a relação das variáveis de interesse com o valor de CVF. As variáveis numéricas sem distribuição normal foram transformadas em postos (*ranks*) para as análises.

Tabela 21: Resultados da análise de regressão linear univariada para Capacidade Vital Forçada

<b>Análise de regressão linear univariada para CVF</b>				
<b>Variável</b>	<b>Categorias</b>	<b>Valor p</b>	<b>Beta (EP) *</b>	<b>R<sup>2</sup>*</b>
Idade	-	0,048	-0,37 (0,18)	0,0731
Pneumocistose	Não (Ref)*	-	-	-
	Sim	0,029	-9,87 (4,41)	0,0880
Risco cardiovascular	Baixo (Ref)*	-	-	-
	Intermediário ou alto	0,008	-13,20 (4,78)	0,1280

\*Beta= valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta da regressão; EP= erro padrão de Beta; R<sup>2</sup>= coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente); Ref= referência; CVF= Capacidade Vital Forçada

Tabela 22: Resultados da análise de regressão linear multivariada para Capacidade Vital Forçada

<b>Análise de regressão linear multivariada para CVF</b>				
<b>Variável</b>	<b>Categorias</b>	<b>Valor p</b>	<b>Beta (EP) *</b>	<b>R<sup>2</sup>*</b>
Risco cardiovascular	Baixo (Ref)*	-	-	-
	Intermediário ou alto	0,002	-14,93 (4,59)	0,1299

\*Beta= valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta da regressão; EP= erro padrão de Beta; R<sup>2</sup>= coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente); Ref= referência; CVF= Capacidade Vital Forçada

Pelos resultados apresentados na tabela 22, verificou-se relação conjunta significativa de risco cardiovascular com o valor de CVF, ou seja, os indivíduos com menores valores de CVF são os com maior risco cardiovascular.

As tabelas 23 e 24 demonstram os resultados significativos das análises de regressão linear univariada e multivariada (com critério *Stepwise* de seleção de variáveis) para estudar a relação entre as variáveis de interesse com o valor de VEF<sub>1</sub>. As variáveis numéricas sem distribuição normal foram transformadas em

postos (*ranks*) para as análises. Na análise univariada, houve uma tendência à significância entre a relação do valor de VEF<sub>1</sub> com as variáveis idade (categoria ≥ 50 anos Valor p= 0,058 Beta/EP= -9,67/4,99 R<sup>2</sup>= 0,2035) e idade (variável contínua/anos Valor p= 0,062 Beta/EP= -0,42/0,22 R<sup>2</sup>= 0,0655).

Tabela 23: Resultados da análise de regressão linear univariada para VEF<sub>1</sub>

<b>Análise de regressão linear univariada para VEF<sub>1</sub></b>				
<b>Variável</b>	<b>Categorias</b>	<b>Valor p</b>	<b>Beta (EP) *</b>	<b>R<sup>2</sup>*</b>
Tempo de tabagismo	-	0,008	-0,47 (0,17)	0,1264
Risco cardiovascular	Baixo (Ref)*	-	-	-
	Intermediário ou alto	0,012	-14,99 (5,77)	0,1148

\*Beta= valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta da regressão; EP= erro padrão de Beta; R<sup>2</sup>= coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente); Ref= referência; VEF<sub>1</sub>= Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Tabela 24: Resultados da análise de regressão linear multivariada para VEF<sub>1</sub>

<b>Análise de regressão linear multivariada para VEF<sub>1</sub></b>				
<b>Variável</b>	<b>Categorias</b>	<b>Valor p</b>	<b>Beta (EP) *</b>	<b>R<sup>2</sup>*</b>
Tempo de tabagismo	-	0,019	-0,36 (0,15)	0,1229
Risco cardiovascular	Baixo (Ref)	-	-	-
	Intermediário ou alto	0,003	-16,05 (5,02)	0,1019

\*Beta= valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta da regressão; EP= erro padrão de Beta; R<sup>2</sup>= coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente); Ref= referência; VEF<sub>1</sub>= Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Pelos resultados apresentados na tabela 24, verificou-se relação conjunta significativa entre tempo de tabagismo e risco cardiovascular com o valor de VEF<sub>1</sub>, ou seja, os indivíduos com menores valores de VEF<sub>1</sub> são aqueles com maior tempo de tabagismo e maior risco cardiovascular.

Nas tabelas 25 e 26 podem ser observados os resultados significativos das análises de regressão linear univariada e multivariada (com critério *Stepwise* de seleção de variáveis) para estudar a relação das variáveis de interesse com o valor de VEF<sub>1</sub>/CVF. As variáveis numéricas sem distribuição normal foram transformadas em postos (*ranks*) para as análises.

Tabela 25: Resultados da análise de regressão linear univariada para VEF<sub>1</sub>/CVF

<b>Análise de regressão linear univariada para VEF<sub>1</sub>/CVF</b>				
<b>Variável</b>	<b>Categorias</b>	<b>Valor p</b>	<b>Beta (EP) *</b>	<b>R<sup>2</sup>*</b>
Tabagismo	Não (Ref)*	-	-	-
	Sim	0,002	-10,11 (3,10)	0,1700
Tempo de tabagismo	-	0,013	-0,27 (0,11)	0,1122

\*Beta= valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta da regressão; EP= erro padrão de Beta; R<sup>2</sup>= coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente); Ref= referência.

Tabela 26: Resultados da análise de regressão linear multivariada para VEF<sub>1</sub>/CVF

<b>Análise de regressão linear multivariada para VEF<sub>1</sub>/CVF</b>				
<b>Variável</b>	<b>Categorias</b>	<b>Valor p</b>	<b>Beta (EP) *</b>	<b>R<sup>2</sup>*</b>
Tabagismo	Não (Ref)*	-	-	-
	Sim	0,041	-5,98 (2,85)	0,1714

\*Beta= valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta da regressão; EP= erro padrão de Beta; R<sup>2</sup>= coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente); Ref= referência

Pelos resultados apresentados na tabela 26, verificou-se relação conjunta significativa entre tabagismo e o valor de VEF<sub>1</sub>/CVF, ou seja, indivíduos com menores valores de VEF<sub>1</sub>/CVF são aqueles tabagistas.

## **5. DISCUSSÃO**

Sabe-se que a função pulmonar em pacientes com aids pode ser afetada por diversas condições clínicas. A identificação de alterações da função pulmonar nestes indivíduos pode proporcionar melhores condições de tratamento, atuação precoce no desconforto e melhora de sintomas respiratórios.

Através de estratégias como redução do trabalho respiratório, melhora da ventilação pulmonar e redução de sintomas como a dispnéia, os efeitos da reabilitação pulmonar promovida por Fisioterapeutas, como a melhora da tolerância às atividades físicas e habilidade funcional, se estendem a outros resultados importantes como internação, readmissão hospitalar e melhora da qualidade de vida (83).

Em nosso trabalho, ressaltamos a importância da realização das provas de função pulmonar nos pacientes HIV/aids uma vez que existem poucos estudos na literatura nacional e internacional. Assim, o estudo da função pulmonar na população de pacientes infectados pelo HIV, em atendimento ambulatorial no HC/Unicamp, pode detalhar a avaliação respiratória utilizando medidas quantitativas. Os dados obtidos de  $P_{Im\acute{a}x}$ ,  $P_{Em\acute{a}x}$  e variáveis espirométricas corroboraram com outros estudos que envolvem pacientes infectados pelo HIV.

A medida das pressões respiratórias máximas em nossos pacientes mostrou uma redução da força muscular respiratória em mais da metade da população estudada. Apenas 37% dos nossos pacientes atingiram os valores previstos de pressões respiratórias máximas.

Foi encontrado apenas um estudo de manovacuometria com população brasileira adulta, envolvendo 33 indivíduos do gênero masculino, infectados pelo vírus HIV, em uso de antiretrovirais há pelo menos um ano, em tratamento ambulatorial no Setor de Infectologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Sessenta por cento dos sujeitos alcançaram a  $P_{Im\acute{a}x}$ , sendo relatada uma frequência de 40% de tabagismo entre os indivíduos que não

alcançaram os valores previstos. Em relação à PEmáx, 39,4% dos indivíduos alcançaram os valores previstos, sendo relatada a frequência de 53,3% de tabagismo entre os sujeitos que não alcançaram os valores previstos (84).

Schulz *et al.* (1997) recrutaram 23 pacientes do gênero masculino, infectados pelo HIV sem história de complicações pulmonares relacionadas à aids e 14 indivíduos para grupo controle, sem fatores de risco para infecção pelo HIV. O grupo controle apresentou PImáx 23% maior e PEmáx 32% maior que o grupo HIV. No grupo HIV não houve correlação entre a função respiratória e a idade, Linfócitos CD4 e peso. Ainda entre os indivíduos infectados, não houve relação significativa entre o grupo em uso de Zidovudina (n=7) e o grupo sem uso de Zidovudina (n=16) e os testes de força muscular (40).

Os achados do nosso estudo indicam que o uso de Tenofovir e a presença de tosse foram fatores de risco independentes para PEmáx abaixo do previsto. A PEmáx está relacionada à capacidade muscular expiratória e a redução nos valores desta variável pode inferir várias condições físicas e pulmonares, incluindo doenças neuromusculares. O uso de TFV pode causar toxicidade mitocondrial (85), levando a diferentes graus de miopatia, o que pode ter contribuído para uma reduzida PEmáx em nossos pacientes em uso de TFV. No entanto, o HIV também é conhecido por causar miopatia em pacientes infectados, o que torna difícil distinguir a miopatia causada pelo vírus da relacionada ao antiretroviral (86).

Nos últimos anos, a TARV mostrou importante melhora no prognóstico da aids, no entanto, os pulmões permanecem frequentemente afetados por infecções oportunistas e outras doenças não infecciosas (87). Segundo Nobre *et al.* (2003) após a introdução da TARV no Brasil houve redução significativa da mortalidade intra hospitalar ( $p=0,00002$ ) e redução das doenças oportunistas relacionadas à imunossupressão grave (52,88). Como resultado de seu uso, encontramos outros problemas como dislipidemias, lipodistrofia, intolerância à glicose e aumento da concentração de ácido lático. Os ITRN induzem à toxicidade mitocondrial por

inibição da polimerase, o que por sua vez causa depleção do DNA mitocondrial e disfunção da cadeia respiratória (59).

Para Dalakas *et al.* (67), a biópsia muscular de indivíduos HIV positivos em tratamento com AZT revelou a presença de miopatia mitocondrial com infiltrado inflamatório constituído de células CD8+ e macrófagos circundantes ou invasores de fibras musculares que expressam o antígeno MHC-I.

Lewis e colaboradores estudaram a musculatura estriada esquelética de ratas após 35 dias de tratamento com zidovudina. Os achados de microscopia eletrônica incluíram tumefação e desfragmentação de cristas mitocondriais, além de membranas mitocondriais desorganizadas. Observou-se ainda depleção de DNA e RNA mitocondrial, bem como decremento da síntese de polipeptídeos (89).

Em comparação com outros inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, o potencial do Tenofovir em induzir toxicidade mitocondrial em diferentes tipos de células humanas foi considerado baixo (69,70,71).

Parsonage *et al.* (2005) descreveram o caso de uma paciente de 56 anos de idade com diagnóstico de aids há 2 anos, em uso de Tenofovir em associação com Abacavir, Ritonavir e Lopinavir. Após 11 meses em uso do regime antiretroviral houve início de quadro de dor e fraqueza muscular, sendo diagnosticada miopatia proximal. Após 3 meses de retirada do Tenofovir houve resolução dos sintomas (72).

No Brasil, pacientes com aids têm acesso gratuito à assistência médica, TARV e profilaxia de infecções oportunistas. Não incluímos em nosso estudo pacientes com história ativa ou passada de tuberculose, pois esta é a infecção pulmonar mais importante em pacientes com aids, no Brasil. Assim, esperávamos encontrar pacientes com bons parâmetros relativos à função pulmonar. No entanto, os resultados observados no presente estudo foram preocupantes, uma

vez que apenas 25,7% da nossa população atingiu parâmetros de normalidade de pressões respiratórias máximas e espirometria. No estudo de Rosen *et al.* (1995) não houve diferença significativa entre o grupo HIV (n= 1127) e o grupo controle (n= 167) para os resultados de VEF<sub>1</sub>, CVF e VEF<sub>1</sub>/CVF. Foram excluídos da pesquisa os indivíduos com diagnóstico de doença definidora de aids (90).

Em nossa população de estudo, risco cardiovascular intermediário ou alto e tempo prolongado de tabagismo foram variáveis associadas à espirometria alterada. Encontramos, ainda, relação conjunta e significativa entre as variáveis espirométricas CVF e VEF<sub>1</sub> e maior risco cardiovascular.

De acordo com Barbosa e Fornés (2003) a deterioração do estado nutricional em pacientes infectados pelo HIV é complicada pelas mudanças associadas à doença na estrutura e função gastrintestinal, bem como pelos efeitos adversos de drogas antiretrovirais. A incidência de desnutrição tende a aumentar devido à sobrevivência prolongada, sendo essencial monitorar anualmente o peso dos pacientes assintomáticos e freqüentemente daqueles sintomáticos ou com mudança de peso. Análises regressivas de perda de peso corporal, massa celular corporal e albumina, independentemente da contagem de células CD4, são preditoras de morte na aids, progressão da doença com maior predisposição a doenças agudas e hospitalizações frequentes (91).

No presente estudo, a maior parte da população estudada (45 pacientes) estava dentro do peso ideal, enquanto 22 pacientes estavam acima do peso ideal de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde. Segundo o estudo de Silva *et al.* (1998) o uso de inibidores da protease resulta em aumento significativo de IMC pelo peso gordo e ainda redução de carga viral e aumento de triglicérides. Este aumento de peso corporal pode ser explicado pela melhora da saúde e nutrição associados à redução da carga viral e estado catabólico promovidos com o tratamento antiretroviral (12,92).

As anormalidades metabólicas e de composição corporal são comuns em adultos recebendo terapia com análogos de nucleosídeos e inibidores de protease. Existem evidências de que tais pacientes possuem risco cardiovascular aumentado (93,94). Os antiretrovirais estão associados a alterações lipídicas e ao aumento da resistência insulínica, conhecidos fatores de risco cardiovascular (95).

No estudo de Guimarães *et al.* (2007) foram incluídos 133 usuários de antiretrovirais há pelo menos três meses e 43 não usuários de antiretrovirais. Não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos em termos de IMC, porcentagem de gordura e paquimetria (95).

Jaime *et al.* (2004) estudaram 223 pacientes infectados pelo HIV entre 20 e 59 anos em uso de IP por pelo menos três meses. Houve prevalência de sobrepeso na amostra (30,50%) superando o baixo peso (3,60%). Não foi encontrada diferença significativa entre estado nutricional e tempo de uso de TARV (96).

A variável tempo de tabagismo mostrou uma relação significativa com a espirometria alterada ( $p=0,047$ ) Verificou-se ainda relação conjunta e significativa entre tabagismo e menores valores de  $VEF_1/CVF$  ( $p=0,041$ ) e maior tempo de tabagismo e menores valores de  $VEF_1$  ( $p=0,019$ ). No estudo de McCabe *et al.* (1997) o tabagismo foi associado a alterações nos volumes pulmonares de 99 indivíduos infectados pelo HIV, seguidos durante um ano, sendo avaliados a cada três meses. Em comparação com não fumantes e com os valores preditivos, os tabagistas apresentaram maiores valores de volume residual e menores de CVF. Entre os sujeitos ex-fumantes foram encontrados menores valores de  $VEF_1$  e CVF (48).

Para Diaz *et al.* (2000) a infecção pelo HIV está associada com aumento da suscetibilidade ao dano pulmonar causado pelo tabagismo. Os autores estudaram TC tórax de 114 sujeitos infectados pelo HIV e 44 controles. A porcentagem de

sujeitos que preencheram os critérios para enfisema pulmonar foi maior entre o grupo HIV. Menores valores de IMC e tabagismo foram fatores independentes associados à presença de enfisema pulmonar (97). A infecção pelo HIV foi ainda identificada como fator de risco independente para desenvolvimento de DPOC. Foram estudados 1014 sujeitos infectados pelo HIV do gênero masculino e 713 sujeitos em grupo controle. Nos sujeitos do grupo HIV com diagnóstico de DPOC, a contagem de Linfócitos CD4 foi significativamente maior do que naqueles sem DPOC ( $p=0,002$ ). Outros fatores associados à ocorrência de DPOC foram tabagismo, etilismo ( $p\leq 0,01$ ) e idade avançada ( $p\leq 0,001$ ) tanto para o grupo HIV como para o grupo controle (98).

Elssner *et al.* (2004) sugerem que a infecção pelo HIV não representa depleção na atividade fagocitária, a não ser que exista combinação da infecção com tabagismo (23). Em estudo prospectivo realizado com 2499 homens homossexuais, o tabagismo não foi considerado um fator de influência para progressão da infecção pelo HIV em relação às variáveis aids, pneumocistose e morte (99).

Wewers *et al.* (1998) estudaram 92 indivíduos assintomáticos infectados pelo HIV, sem história de infecção pulmonar prévia. Todos os sujeitos foram submetidos a broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar, onde observou-se menores porcentagens de linfócitos e maiores de macrófagos entre os tabagistas ( $p<0,0001$ ). O aumento no número de macrófagos promoveu defeito nos mecanismos de defesa pulmonares (100).

Em nosso grupo de estudo, 32 (43%) pacientes referiram tabagismo atual ou passado, 17 (21,5%) relataram tabagismo no momento da entrevista, com tempo médio de tabagismo de 17,6 anos (variação 6-41 anos). Surpreendentemente, 34,5% das mulheres em nosso grupo eram fumantes, e é sabido que o tabagismo aumentou o risco de morte em mulheres infectadas pelo HIV. Feldman *et al.* (2006) sugerem ainda que o tratamento com TARV é menos

efetivo entre tabagistas (101). Segundo Miguez-Burbano *et al.* (2003) o tabagismo reduz 40% da resposta imunológica e virológica ao uso de TARV. Os autores afirmam que tabagistas de longo termo apresentam elevado risco de desenvolver tuberculose e pneumocistose, refletindo o dano imunológico e estrutural do tabaco no trato respiratório (102).

Em nosso estudo identificamos a frequência de sintomas respiratórios e os episódios de doenças oportunistas, sendo a pneumocistose a mais frequente afecção pulmonar. Encontramos, na amostra estudada, relação significativa na análise de regressão linear univariada entre menores valores de CVF e pneumocistose ( $p=0,029$ ). Outros trabalhos associam a presença de doenças pulmonares oportunistas a menores valores espirométricos (103).

Para King *et al.* (1997) o dano pulmonar ocorre na infecção pelo HIV antes mesmo do aparecimento de complicações infecciosas. Foram realizadas TC tórax em 50 pacientes infectados pelo HIV sem história de complicações pulmonares oportunistas prévias, e em 11 indivíduos controle. Entre o grupo HIV, 18 pacientes (36%) apresentaram dilatação brônquica e foi evidenciado enfisema em 7 (14%) dos indivíduos (104).

Segundo Morris *et al.* (2000) as infecções pulmonares fúngicas ou bacterianas em pacientes infectados pelo HIV estão associadas a declínios permanentes da função pulmonar, principalmente de ordem obstrutiva. Os autores acompanharam 1183 indivíduos infectados pelo HIV por uma média de 3,7 anos. Foram excluídos sujeitos com doença prévia definidora de aids e diagnóstico prévio de doença pulmonar como DPOC e asma. Os valores de VEF<sub>1</sub> apresentaram declínio significativo após pneumocistose ( $p=0,001$ ) e pneumonia bacteriana ( $p=0,005$ ) (22).

Mitchell *et al.* (1992) estudaram 474 indivíduos infectados pelo HIV, do gênero masculino, seguidos de três em três meses durante 18 meses. Foram

encontrados valores reduzidos de CVF em pacientes com aids, porém sem infecções oportunistas pulmonares, bem como valores reduzidos de VEF<sub>1</sub> em pacientes com diagnóstico de pneumocistose (105).

Shaw *et al.* avaliaram a função pulmonar de 169 homens homossexuais infectados pelo HIV. Os valores de CVF foram menores nos pacientes com aids do que naqueles assintomáticos ( $p < 0,001$ ). Os resultados de VEF<sub>1</sub> foram reduzidos em indivíduos com pneumocistose, micobacteriose e sarcoma de Kaposi pulmonar (106).

Estudamos a frequência de sintomas respiratórios em nossos pacientes ambulatoriais, e 15,2% dos pacientes relataram dispnéia enquanto 16,5% relataram tosse no momento da entrevista inicial. Outros estudos descreveram a frequência de sintomas respiratórios em pacientes HIV e a correlação do tabagismo com piora dos sintomas. Para Morris *et al.* (2000) repetidas infecções pulmonares levam a sintomas pulmonares significantes (22).

Diaz *et al.* (2003) estudaram 327 indivíduos infectados pelo HIV sem história de infecções pulmonares oportunistas e 52 indivíduos controle não infectados, com idade e histórico de tabagismo similares. O grupo HIV demonstrou menores valores de IMC ( $p < 0,05$ ) e maior prevalência de tosse ( $p < 0,05$ ) e dispnéia ( $p < 0,0001$ ) quando comparado ao grupo controle. Não houve correlação significativa com os valores espirométricos de VEF<sub>1</sub> e CVF (49). Em estudo prospectivo e observacional com 867 pacientes infectados pelo HIV, o tabagismo foi associado com maior número de sintomas respiratórios ( $p = 0,003$ ), DPOC, pneumonia bacteriana, maior mortalidade e piora da qualidade de vida (107). De acordo com Arcavi e Benowitz *et al.* (2004) o tabagismo predispõe a infecções virais e bacterianas, por meio de disfunção imunológica e mudanças estruturais no trato respiratório, sendo o risco de desenvolver tais infecções dose dependente (108).

Nossos resultados sugeriram que o trato respiratório foi muito afetado na população estudada de pacientes em acompanhamento ambulatorial. O uso de TFV foi independentemente associado com redução da força muscular expiratória. Este antiretroviral vem sendo receitado por médicos no Brasil com maior frequência, o que pode representar um risco adicional, comprometendo a função muscular respiratória. A alta porcentagem de pacientes com disfunção muscular respiratória pode ter sido causada por múltiplos fatores, e não por algum em particular. Além disso, o tabagismo foi associado com função pulmonar anormal. Os programas de atendimento ambulatorial de pacientes infectados pelo HIV devem considerar os benefícios do momento adequado de iniciar a terapia antiretroviral, a adesão à TARV e a profilaxia adequada às infecções oportunistas, como determinantes do sucesso no tratamento deste grupo de pacientes. Os testes de função pulmonar devem ser implementados como parte dos testes de rotina ambulatorial. O paciente infectado pelo HIV deve ser encaminhado a um programa de fisioterapia respiratória e aconselhado a reduzir ou cessar o tabagismo.

## **6. CONCLUSÃO**

- Nas medidas de Pressão Inspiratória Máxima, 35 (47,9%) pacientes apresentaram valores normais e 38 (52,1%) pacientes alcançaram valores no teste abaixo do previsto para gênero e idade. Nas medidas de Pressão Expiratória Máxima, 48 (65,8%) pacientes apresentaram valores normais e 25 (34,2%) pacientes apresentaram resultados abaixo do previsto para gênero e idade;
- O exame de Espirometria foi considerado normal em 45 (83,3%) pacientes. Houve diagnóstico de distúrbio obstrutivo em um (1,9%) paciente e distúrbio restritivo em 8 (14,8%) pacientes;
- O uso de Tenofovir e a presença de tosse foram selecionados como sendo independentemente associadas à Pressão Expiratória Máxima abaixo do previsto;
- Pacientes com maior tempo de tabagismo apresentaram maior risco de Espirometria alterada;
- Pacientes com menores valores de Capacidade Vital Forçada foram os com maior risco cardiovascular;
- Pacientes com menores valores de VEF<sub>1</sub> foram aqueles com maior tempo de tabagismo e maior risco cardiovascular;
- A variável independentemente associada a valores reduzidos de VEF<sub>1</sub>/CVF foi tabagismo.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

**1** Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 9ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2008.

**2** Murray JF. Pulmonary complications of HIV Infection. Annu Rev Med. 1996; 47: 117-26.

**3** Canini SRMS, Reis RB, Pereira LA, Gir E, Pelá NTR. Qualidade de vida de indivíduos HIV/AIDS: uma revisão de literatura. Rev Latino-am Enfermagem. 2004; 12(6): 940-5.

**4** Nobre V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, Nunes N et al. Opportunistic Infections in Patients with AIDS admitted to na university hospital of the southeast Brazil. Rev Inst Med trop S Paulo. 2003; 45(2): 69-74.

**5** Mandell GDL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practices of infectious diseases. Volume 1. 3ª ed. Nova York: Churchill Livingstone, 1990.

**6** Tarantino AB. Doenças Pulmonares. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

**7** Jansen JM, Lopes AJ, Jansen U. Pneumonias no imunodeprimido. Pulmão RJ. 2009; Supl 2: S46-S58.

**8** Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia. V 1. São Paulo: Atheneu, 2004.

**9** Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Schoen FJ. Patologia estrutural e funcional. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

**10** Oliveira LCL, Arantes A, Caiuby MJ. Utilidade da investigação rotineira de infecção fúngica pela broncoscopia em pacientes infectados ou não pelo HIV em um hospital geral, referência para SIDA. Rev Soc Bras Med Tropical. 1999; 32(3): 255-61.

**11** Pereira SAL, Rodrigues DBR, Correia D, Reis MA, Teixeira VPA. Identificação de agentes infecciosos pulmonares em autópsias de pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida. Rev Soc Bras Med Tropical. 2002; 35(6): 635-39.

**12** Silva M, Skolnik PR, Gorbach LS, Spiegelman D, Wilson IB, Fernández-DiFranco MG *et al.* The effect of protease inhibitors on weight and body composition in HIV-infected patients. AIDS. 1998; 12: 1645-51.

**13** Ott M, Lembcke B, Fischer H, Jager R, Polat H, Geier H *et al.* Early changes of body composition in human immunodeficiency vírus-infected patients: tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition. Am J Clin Nutr. 1993; 57: 15-9.

**14** CDC 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR. 1992; 41 (RR-17).

**15** Filho GB. *Bogliolo Patologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

**16** Agostini C, Trentin L, Zambello R, Semenzato G. HIV-1 and the lung. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 1038-49.

**17** Bethlem N. *Pneumologia*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002.

**18** Farhat KC. *Infectologia Pediátrica*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

- 19** Nogueira GS, Gomes M. Manifestações respiratórias da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Boletim Pneumologia Paulista. 2006; 34: 11-8.
- 20** Michelim L et al. Cuidados paliativos em pacientes com HIV/Aids. Prática hospitalar 2007; 54: 140-4.
- 21** Hartman TE, Primack SL, Muller NL, Staples CA. Diagnosis of Thoracic complications in AIDS. AJR. 1994; 162: 547-53.
- 22** Beck JM, Rosen MJ, Peavy HH. Pulmonary complications of HIV Infection. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 2120-6.
- 23** Elssner A, Carter JE, Yunger M, Wewers MD. HIV-1 infection does not impair human alveolar macrophage phagocytic function unless combined with cigarette smoking. Chest 2004; 125: 1071-6.
- 24** Clarke JR, Robinson DS, Coker RJ, Miller RF, Mitchell DM. Role of the human immunodeficiency virus within the lung. Thorax 1995; 50: 567-76.
- 25** Yearsley MM, Diaz PT, Knoell D, Nuovo GJ. Correlation of HIV-1 detection and histology in AIDS-associated emphysema. Diagn Mol Pathol. 2005; 14(1): 48-52.
- 26** Afessa B, Green W, Chiao J, Frederick W. Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings. Chest 1998; 113: 1225-9.
- 27** Morris A *et al.* Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected person. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162:612-6.
- 28** Irwin S, Tecklin JS. Fisioterapia cardiopulmonar. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2003.

**29** Frownfelter D, Dean E. Fisioterapia cardiopulmonar. Princípios e prática. 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.

**30** Glassroth J. The pulmonar complications of AIDS. Evaluating the tests. Chest 1985; 87: 562-3.

**31** Drake DF, Burnett DM. How significant in persistent chest pain in a young HIV-positive patient during acute inpatient rehabilitation? A case report. Arch Phys Med Rehabil. 2002; 83: 1031-2.

**32** Worthington C et al. Rehabilitation professionals and human immunodeficiency virus care: results of a national Canadian Survey. Arch Phys Med Rehabil. 2008; 89.

**33** Lavado GCF. Alterações respiratórias no context da AIDS, como base para a eleição de uma conduta fisioterapêutica mais adequada. Fis Mov. 2001/2002; 14(2): 21-30.

**34** Pereira CAC. Bases e aplicações clínicas dos testes de função pulmonar. Rev Bras Med Trab. 2004; 2(4): 317-30.

**35** Azeredo CAC. Fisioterapia respiratória Moderna. 4ª ed. São Paulo: Manole, 2002.

**36** ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. Am J Resp Crit Care Med. 2002; 166: 518-24.

**37** Azeredo CAC. Técnicas para o desmame do ventilador mecânico. São Paulo: Manole, 2002.

- 38** Black LF, Hyatt RE. Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *Am Rev Resp Dis.* 1971; 103: 641-9.
- 39** Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Pneumol.* 2002; 28(Supl 3): S155-S165.
- 40** Sculz L, Nagaraja HN, Rague N, Drake J, Diaz PT. Respiratory muscle dysfunction associated with human immunodeficiency vírus infection. *Am J Resp Crit Care Med.* 1997; 155: 1080-4.
- 41** Rodrigues JC *et al.* Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002; 28 Supl 3: S207-S221.
- 42** Pereira CAC. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002; 28 Supl 3: S1-S82.
- 43** Silva LCC, Rubin AS, Silva LMC, Fernandes JC. Espirometria na prática médica. *AMRIGS* 2005; 49(3): 183-94.
- 44** Gottschall CAM. Função pulmonar e espirometria. *J Pneumol.* 1980; 6(3): 107-20.
- 45** Costa D, Jamami M. Bases fundamentais da espirometria. *Rev bras fisiot.* 2001; 5(2): 95-102.
- 46** Miller MR *et al.* General considerations for lung function testing. *Eur Resp J.* 2005; 26: 153-61.
- 47** ATS. Standardization of Spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1107-36.

**48** McCabe RN, Baron J, Griffin R, Omogbehin M, Snashall PD, Seed WA. Effects of smoking and clinical status on lung function in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive subjects. *Resp Med.* 1997; 91: 221-9.

**49** Diaz PT, King MA, Pacht ER, Wewers MD, Godek JE, Ned D *et al.* The pathophysiology of pulmonary diffusion impairment in human immunodeficiency virus infection. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999; 160: 272-7.

**50** Diaz PT, Wewers MD, Pacht E, Drake J, Nargaraja HN, Clanton TL. Respiratory symptoms among HIV-seropositive individuals. *Chest* 2003; 123: 1977-82.

**51** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV: 2005/2006. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

**52** Wolff AJ, O`Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 120: 1888-93.

**53** Lederman MM, Valdez H. Immune restoration with antiretroviral therapies: implications for clinical management. *JAMA.* 2000; 284(2): 223-8.

**54** Madec Y, Laureillard D, Pinages L, Fernandez M, Prak N, Ngeth C *et al.* Response to highly active antiretroviral therapy among severely immunocompromised infected patients in Cambodia. *AIDS.* 2007; 21: 351-9.

**55** Coltsee D, Hildebrand K, Boulee A, Maartens G, Louis F, Labatala V *et al.* Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS.* 2004; 18: 387-95.

**56** Moore RD, Hidalgo J, Sugland BW, Chaisson RE. Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome. *New Eng J Med.* 1991; 324: 1412-6.

**57** Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL *et al.* The efficacy of azidothymidine in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *New Eng J Med.* 1987; 317(4): 185-91.

**58** Montaner JSG, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine and zidovudine for HIV-infected patients. *JAMA.* 1998; 279(12): 930-7.

**59** Daher EF, Cezar LC, Junior GS, Lima RS, Damasceno LS, Lopes EB *et al.* Metabolic acidosis in AIDS patients. *Arch Med Res.* 2009; 40: 109-13.

**60** Grau JM, Masanés F, Pedrol E, Casademont J, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Human immunodeficiency virus type 1 infection and myopathy: Clinical relevance of Zidovudine Therapy. *Ann Neurol.* 1993; 34: 206-11.

**61** Styrt BA, Piazza-Hepp TD, Chikami GK. Clinical toxicity of antiretroviral nucleoside analogs. *Antiv Res.* 1996; 31: 121-35.

**62** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: manual de bolso. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

**63** Till M, MacDonell KB. Myopathy with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: HIV-1 or Zidovudine? *Ann Intern Med.* 1990; 113(7): 492-4.

**64** Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Gravell M, Sever JL. Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *JAMA.* 1986; 256: 2381-3.

- 65** Simpson DM, Bender AN. Human immunodeficiency virus-associated myopathy: Analysis of 11 patients. *Ann Neurol.* 1988; 24: 79-84.
- 66** Arnaudo E, Dalakas M, Shannske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991; 337(2): 508-10.
- 67** Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *New Eng J Med.* 1990; 322(19): 1098-105.
- 68** Ulrich A, McComsey W, McComsey G. Análogos nucleosídeos e toxicidade mitochondrial. *HIV Medicine.* 2006.
- 69** Vidal F, Domingo JC, Gruallar J, Saumoy M, Cordobilla B, Rosa RS *et al.* In vitro cytotoxicity and mitochondrial toxicity of tenofovir alone and in combination with other antiretrovirals in human renal proximal tubule cells. *Antimicrob Agents Chemoter* 2006; 50(11): 3824-32.
- 70** Burkus G, Hitchcock MJM, Cihlar T. Assesment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: Comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemoter* 2002; 46(3): 716-23.
- 71** Venhoff N, Setzer B, Melkaoui K, Walker VA. Mitochondrial toxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Ant Therapy.* 2007; 12: 1075-85.
- 72** Parsonage MJ, Wilkins EGL, Smonden N, Issa BG, Savage MW. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Medicine* 2005; 6: 341-6.

**73** Turner BJ, Markson LE *et al.* The AIDS-defining diagnosis and subsequent complications: A survival-based severity index. *AIDS*. 1991; 4: 1059-71.

**74** Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.

**75** Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Aterosclerose. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(Supl 1): 2-19.

**76** Carnaval PE. Medidas e avaliação em ciências do esporte. Rio de Janeiro: Sprint, 1995.

**77** Pitanga FJG. Testes, medidas e avaliação em educação física e esportes. Salvador (BA): Francisco José Gondim Pitanga, 2000.

**78** WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.

**79** WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.

**80** Black LF, Hyatt RE. Maximal Respiratory Pressures: Normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Resp Dis*. 1969; 99: 696-702.

**81** Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32(6): 719-27.

**82** Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol.* 1992; 18: 10-22.

**83** Garrod R, Lasserson T. Role of physiotherapy in the management of chronic lung disease: Na overview of systematic reviews. *Resp Med.* 2007; 101: 2429-36.

**84** Oliveira DZ, Damin S, Skroch EOK. Medida das pressões respiratórias máximas em indivíduos portadores de HIV. *RUBS* 2008; 1:91-6.

**85** Lewis W. Mitochondrial dysfunction and nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy: experimental clarifications and persistent clinical questions. *Antiviral Research* 2003; 58: 189-97.

**86** Simpson DM, Slasor P, Dafni U, *et al.* Analysis of myopathy in a placebo-controlled zidovudine trial. *Muscle Nerve* 1997; 20:382–5.

**87** Guerreiro MF, Kerr-Pontes LRS, Mota RS, França Jr MC, Távora FF, Caminha L. Survival of adult AIDS patients in a reference hospital of a metropolitan area in Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2001; 36(3): 278-84.

**88** Nobre V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, Nunes N *et al.* Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to a university hospital of the southeast of Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo.* 2003; 45(2): 69-74.

**89** Lewis W, Gonzalez B, Chomyn, Paporian T. Zidovudine induces molecular, biochemical and ultrastructural changes in rat skeletal muscle mitochondria. *J Clin Invest.* 1992; 89: 1354-60.

**90** Rosen MJ, Lou Y, Kyale PA, Rao AV, Jordan MC, Miller A. Pulmonary function tests in HIV-infected patients without AIDS. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995; 152: 738-45.

**91** Avaliação nutricional em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida. *Rev Nutr Campinas.* 2003; 16(4): 461-70.

**92** Mallon PWG, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1 infected men starting therapy. *AIDS.* 2003; 17: 971-79.

**93** Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2005; 352(1): 48-62.

**94** Mallon PWG, Miller J, Kovacic JC, Kent-Hughes J, Norris R, Samaras K *et al.* Effect of pravastatin on body composition and markers of cardiovascular disease in HIV-infected men- a randomized, placebo-controlled study. *AIDS.* 2006; 20: 1003-10.

**95** Guimarães MMM, Greco DB, Junior ARJ, Penido MJ, Machado LJG. Distribuição da gordura corporal e perfil lipídico e glicêmico de pacientes infectados pelo HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(1): 42-51.

**96** Jaime PC, Florindo AA, Latorre MRDO, Brasil BG, Santos ECM, Segurado AAC. Prevalência de sobrepeso e obesidade abdominal em indivíduos portadores de HIV/AIDS, em uso de terapia antiretroviral de alta potência. *Rev Bras Epidemiol.* 2004; 7(1): 65-72.

**97** Diaz PT, King ER, Wewers MD, Gadek JE, Ned D, Drake J, Clanton TL. HIV infection increases susceptibility to smoking-induced emphysema. *Chest* 2000; 117: 285S.

**98** Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodrigues-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest* 2006; 130: 1326-33.

**99** Galai N, Park LP, Wesch J, Vissler B, Riddler S, Margolick JB. Effect of smoking on the clinical progression of HIV-1 infection. *JAIDS* 1997; 14(5): 451-8.

**100** Wewers MD, Diaz PT, Wewers ME, Lowe MP, Nagaraja HN, Clanton TL. Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the Lung. *Am J Resp Crit Care Med*. 1998; 158: 1543-9.

**101** Feldman JG, Minkoff H, Schneider MF, Gange SJ, Cohen M, Watts H *et al*. Association of cigarette smoking with HIV prognosis among women in the HAART era: A report from the women`s interagency HIV study. *Am J Public Health*. 2006; 96: 1060-5.

**102** Miguez-Burbano MJ, Burbano X, Ashkin D, Pitchnik A, Allan R, Pineda LM *et al*. Impacto f tobacco use on the development of opportunistic respiratory infections in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy. *Add Biol*. 2003; 8: 39-43.

**103** Weinberg A, Duarte MIS. Respiratory complications in Brazilian patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 1993; 34(6): 129-39.

**104** King MA, Neal DE, John RS, Tsai J, Diaz PT. Bronchial dilatation in patients with HIV infection: CT assessment and correlation with pulmonary function tests and findings at bronchoalveolar lavage. *AJR*. 1997; 168: 1535-40.

**105** Mitchell M, Fleming J, Pinching AJ, Harris JRW, Moss FM, Shaw RJ. Pulmonary function in human immunodeficiency virus infection. A prospective 18-month study of serial lung function in 474 patients. *Am Rev Resp Disease*. 1992; 146: 745-51.

**106** Shaw RJ, Roussak C, Forster SM, Harris JRW, Pinching AJ, Mitchell DM. Lung function abnormalities in patients infected with the human immunodeficiency virus with and without overt pneumonitis. *Thorax* 1988; 43: 436-40.

**107** Crothers K, Griffith TA, McGinnis KA, Rodrigues-Barradas MC, Leaf DA, Weissman S. The impact of cigarette smoking on mortality, quality of life and comorbid illness among HIV-positive veterans. *J Gen Intern Med*. 2005; 20: 1142-5.

**108** Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med*. 2004; 64: 2206-16.

## **8. ANEXOS**

## 8.1 ANEXO 1 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 11/11/08.  
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 710/2008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
CAAE: 0570.0.146.000-08

### I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR DE INDIVÍDUOS ADULTOS INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Ana Isabela Morsch Passos

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/09/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 11/11/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

### II - OBJETIVOS

Avaliar comparativamente a função pulmonar de indivíduos adultos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana, classificados em diferentes categorias clínicas.

### III - SUMÁRIO

Apesar da alta frequência de pneumonias associadas ao HIV, pouco se sabe sobre os efeitos de infecções respiratórias oportunistas na função pulmonar. Esse estudo pretende avaliar a função pulmonar de adultos acima de 15 anos de idade, num total de 60. Os indivíduos serão submetidos à entrevista com coleta de dados em prontuário, medida de pressão respiratórias máximas, massa corporal e estatura e espirometria. A avaliação da função pulmonar permitirá conhecer o grau de comprometimento do sistema respiratório dos pacientes nas diferentes classificações de sua infecção. O projeto descreve detalhadamente os critérios de inclusão e exclusão e os critérios que podem suspender a pesquisa. O método está bem descrito e detalhado, adequado aos objetivos da pesquisa.

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

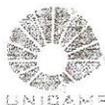
### V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936  
FAX (019) 3521-7187  
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -



O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

#### VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP, que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

#### VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de outubro de 2008.

*Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo*  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM/UNICAMP.

## **8.2 ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título da Pesquisa: Avaliação da função pulmonar de indivíduos adultos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana

Praticamente todos os órgãos e sistemas podem ser comprometidos na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. O envolvimento pulmonar é a manifestação mais freqüente da síndrome. Ainda é estudado se as pneumonias associadas ao HIV causam ou não mudanças permanentes na função pulmonar. O objetivo deste estudo é avaliar comparativamente a função pulmonar de indivíduos adultos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. O presente estudo trará benefícios diretos aos voluntários da pesquisa, pois a possível descoberta de alterações da função pulmonar dos indivíduos pode proporcionar melhores condições de tratamento, atuação no desconforto e melhora de sintomas respiratórios através de intervenção precoce. A avaliação da função pulmonar proporciona um melhor entendimento destas alterações pela equipe médica. A mudança na rotina de atendimento que o voluntário poderá ter será a inclusão dos testes de função pulmonar, que poderão ser agendados para o mesmo dia de seu retorno ambulatorial.

O paciente que aceitar participar do estudo, será submetido a uma entrevista, onde responderá algumas questões, serão avaliados peso e altura. Para a medida das pressões respiratórias máximas, o paciente terá que assoprar em um bocal de plástico conectado a um aparelho que medirá as pressões que são geradas nos pulmões quando puxamos e soltamos o ar. Para o exame de espirometria, o paciente irá assoprar um tubo de papelão que estará conectado a um aparelho que mede os volumes de ar que entram e saem dos pulmões. Os prontuários serão analisados para coleta das seguintes informações: Tempo de diagnóstico HIV, Via de transmissão, Classificação da infecção pelo HIV, Uso de terapia antiretroviral, Uso de outros medicamentos, Doenças associadas/opportunistas que o paciente teve até o momento da entrevista,

Exames complementares. Não há riscos e desconfortos previsíveis nesta pesquisa.

Toda a pesquisa será feita na Universidade Estadual de Campinas, os exames serão agendados de acordo com a disponibilidade do paciente. Você não terá gastos decorrentes desta pesquisa, portanto, não há necessidade de ressarcimentos.

Os dados obtidos através desta pesquisa serão anexados em prontuário médico, após autorização do paciente. Estes dados são específicos para esta pesquisa, e poderão ser publicados, porém, sua identidade será sempre preservada, ou seja, seu nome nunca será divulgado.

Você poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem que isso lhe cause danos. Qualquer dúvida que você tiver antes, durante ou após a pesquisa, estaremos disponíveis a esclarecer. Você receberá uma cópia deste termo, e a pesquisadora responsável ficará com a outra cópia.

Responsável pela pesquisa

Fisioterapeuta Ana Isabela Morsch Passos

Telefone para contato: (19) 9246 9107

E-mail: [isabela@fcm.unicamp.br](mailto:isabela@fcm.unicamp.br)

Comitê de Ética em Pesquisa

[cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

Telefone para contato: (19) 3521 8936

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. Barão Geraldo. Campinas/SP

---

Fui devidamente informado e concordo em participar desta pesquisa

NOME:

ASSINATURA:

LOCAL E DATA:

### 8.3 ANEXO 3 – FICHA PARA COLETA DE DADOS

<b>IDENTIFICAÇÃO</b>	
NOME	
HC	
GÊNERO	MASCULINO ( ) FEMININO ( )
DATA DE NASCIMENTO TELEFONE PARA CONTATO	
ENDEREÇO	
NATURALIDADE	
PROCEDÊNCIA	

<b>ANTECEDENTES</b>	
<b>TABAGISMO</b>	
SIM ( )	NÃO ( ) MAÇOS/DIA ( )
TEMPO TOTAL DE TABAGISMO ____ ANOS	
PAROU HÁ QUANTO TEMPO ____ ANOS	
<b>ATIVIDADES LABORATIVAS</b>	
TRABALHA ATUALMENTE? SIM ( ) NÃO ( )	
PAROU HÁ QUANTO TEMPO? ____ ANOS	

<b>HIV</b>	
<b>TEMPO DE DIAGNÓSTICO</b>	
____ ANOS	
<b>VIA DE TRANSMISSÃO</b>	
SEXUAL ( ) VERTICAL ( ) INOCULAÇÃO DE SANGUE E DERIVADOS ( )	
<b>CLASSIFICAÇÃO ATUAL CDC</b>	
C1 ( )	C2 ( )      C3 ( )
<b>USO DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL</b>	
SIM ( )      NÃO ( )      HÁ QUANTO TEMPO ____ ANOS ESPECIFICAR:	
<b>USO DE OUTROS MEDICAMENTOS</b>	
SIM ( )      NÃO ( )      QUAIS:	

<b>DOENÇAS ASSOCIADAS/OPORTUNISTAS QUE O PACIENTE TEVE ATÉ O MOMENTO DA ENTREVISTA</b>	
CITOMEGALOVÍRUS SIM ( )      NÃO ( )	
TOXOPLASMOSE PULMONAR/CEREBRAL SIM ( )      NÃO ( )	
PNEUMOCISTOSE SIM ( )      NÃO ( )	
NEOPLASIA SIM ( )      NÃO ( )	
INFECÇÕES FÚNGICAS SIM ( )      NÃO ( )	
TUBERCULOSE SIM ( )      NÃO ( )	
ASMA SIM ( )      NÃO ( )	
DPOC SIM ( )      NÃO ( )	
OUTRAS:	

<b>QUEIXAS RESPIRATÓRIAS ATUAIS</b>			
<b>DISPNÉIA</b>			
SIM ( )	NÃO ( )		
EM REPOUSO ( )	ESF LEVE ( )	ESF MODERADO ( )	ESF SEVERO ( )
<b>DOR TORÁCICA</b>			
SIM ( )	NÃO ( )		
<b>TOSSE</b>			
SIM ( )	NÃO ( )		
PRODUTIVA ( )	NÃO PRODUTIVA ( )		

<b>AUSCULTA PULMONAR</b>	

<b>PRESSÕES RESPIRATÓRIAS MÁXIMAS</b>			
PEMáx			
1-	2-	3-	
PIMáx			
1-	2-	3-	

<b>MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS</b>	
MASSA CORPORAL (kg)	
ESTATURA (m)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	

<b>ESPIROMETRIA</b>	
<b>Valor alcançado</b>	<b>Porcentagem do previsto</b>
CVF	
VEF <sub>1</sub>	
VEF <sub>1</sub> /CVF	

<b>ORIENTAÇÕES AO PACIENTE PARA REALIZAÇÃO DA ESPIROMETRIA</b>
JEJUM NÃO É NECESSÁRIO
CAFÉ E CHÁ NÃO DEVEM SER INGERIDOS NAS ÚLTIMAS 6 HORAS
NÃO FUMAR POR PELO MENOS 2 HORAS ANTES DO EXAME
ÁLCOOL NÃO DEVE SER INGERIDO NAS ÚLTIMAS 4 HORAS
REFEIÇÕES VOLUMOSAS DEVEM SER EVITADAS 1 HORA ANTES DO EXAME
EVITAR ROUPAS APERTADAS
O PACIENTE DEVE REPOUSAR 5 A 10 MINUTOS ANTES DO TESTE

<b>EXAMES COMPLEMENTARES</b>	
<b>EXAME</b>	<b>DATA E RESULTADO</b>
Linfócitos T CD4	
Carga Viral	
Htc	
Hb	
Leucócitos total	
Neutrófilos	
Linfócitos	
Plaquetas	
ALT	
AST	
RNI	
TP e AP	
Creatinina	
CK	
Uréia	
Colesterol total	
Triglicérides	
HDL	
LDL	
VLDL	
Glicemia de jejum	
Pressão Arterial	
Risco CV	
Anti-HVA	
HbsAg	
Anti-Hbc	
Anti-Hbs	
Anti-HCV	
VDRL	
TPHA	
IGG Toxo	

## 8.4 ANEXO 4 – RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

**De:** Serviço de Estatística – Câmara de Pesquisa – FCM – Unicamp

**Para:** Ana Isabela Morsch Passos / Dra Maria Luiza Moretti – Clínica Médica

**Data:** 11 de novembro de 2010.

### Estudo da função pulmonar de indivíduos adultos infectados pelo HIV.

#### Resultados (continuação – parte II):

##### *Análise Descritiva Geral*

- A tabela 15, a seguir, apresenta as tabelas de frequência das variáveis revisadas para caracterização da amostra (n=79).

**Tabela 15.** Análise descritiva das variáveis categóricas revisadas.

FaixasLinf Baixo			FaixasLinf Alta		
Frequency	Percent	Frequency	Percent	Frequency	Percent
9	11.39	30	37.97		
70	88.61	49	62.03		

##### *Análise de Regressão Logística para Previsto de PI (revisada)*

- As tabelas 16 e 17, a seguir, apresentam os resultados revisados da análise de regressão logística para estudar a relação dos fatores associados ao PI abaixo do normal. Inicialmente, foi realizada a análise univariada, e depois a análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis, onde são selecionadas somente as variáveis mais significativas conjuntamente.

**Tabela 16.** Resultados da análise de regressão logística univariada para previsto PI.

Variável	Categorias	Valor-P	O.R.*	IC 95% O.R.*
Sexo	Masculino (ref.)	---	1.00	---
	Feminino	0.102	2.25	0.85 – 5.94
Idade	Variável contínua (anos)	0.685	0.990	0.941 – 1.041
	<40 anos (ref.)	---	1.00	---
	40-49 anos	0.139	2.23	0.77 – 6.44
	≥50 anos	0.804	0.85	0.23 – 3.11
Tabagismo	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.852	0.90	0.30 – 2.73
Tempo de tabagismo	Variável contínua (anos)	0.644	0.989	0.946 – 1.035

\* OR (*Odds Ratio*) = Razão de risco para PI abaixo; (n=35 Normal e n=38 Abaixo). Ref: nível de referência.  
 IC 95% OR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

**Tabela 16 (cont).** Resultados da análise de regressão logística univariada para previsto PI.

Variável	Categorias	Valor-P	O.R.*	IC 95% O.R.*
Etilismo	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.389	0.51	0.11 – 2.33
Tempo de etilismo	Variável contínua (anos)	0.863	0.995	0.941 – 1.052
Tempo de diagnóstico	Variável contínua (anos)	0.646	1.022	0.930 – 1.124
Tempo de diagnóstico	0-5 anos (ref.)	---	1.00	---
	6-10 anos	0.430	0.61	0.18 – 2.08
	11-15 anos	0.502	1.56	0.43 – 5.65
	≥16 anos	0.851	1.19	0.20 – 6.99
Uso de TARV	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.933	1.09	0.15 – 8.19
Tempo de TARV	Variável contínua (anos)	0.979	1.001	0.902 – 1.111
Tempo de TARV	0-5 anos (ref.)	---	1.00	---
	6-10 anos	0.209	0.48	0.15 – 1.51
	≥11 anos	0.677	1.28	0.40 – 4.12
Toxocerebral	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.534	1.62	0.36 – 7.33
Pneumocistose	Sim (ref.)	---	1.00	---
	Não	<b>0.043</b>	9.25	1.08 – 79.57
Monoilíase oral	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.406	1.56	0.55 – 4.43
Herpes zoster	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.640	0.76	0.24 – 2.38
Dispneia	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.165	0.40	0.11 – 1.46
Tosse	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.639	0.75	0.23 – 2.50
Murm. Vesicular	Normal (ref.)	---	1.00	---
	Diminuído	0.699	1.20	0.48 – 3.02
Ruídos adventícios	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.636	0.73	0.20 – 2.65
Risco cardiovascular	Baixo (ref.)	---	1.00	---
	Intermediário ou alto	0.823	1.17	0.29 – 4.78
IMC	Variável contínua (Kg/m <sup>2</sup> )	0.393	0.953	0.853 – 1.064
IMC	Abaixo do peso ou peso ideal (ref.)	---	1.00	---
	Acima do peso	0.576	1.35	0.47 – 3.92
	Obeso	0.055	0.12	0.01 – 1.05
Uso de 3TC	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.453	1.60	0.47 – 5.46
Uso de AZT3TC	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.627	0.79	0.30 – 2.08
Uso de TFV	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.073	3.16	0.90 – 11.08
Linfócitos TCD4	Variável contínua (cel/mm <sup>3</sup> )	0.077	1.001	0.999 – 1.003
Faixas linf baixo	≥350 (ref.)	---	1.00	---
	<350	0.823	1.17	0.29 – 4.78
Faixas linf alta	≥500 (ref.)	---	1.00	---
	<500	0.609	0.78	0.30 – 2.02
Carga viral	Variável contínua (cópias/mL)	0.352	1.000	0.999 – 1.001
Carga viral	Indetectável (ref.)	---	1.00	---
	Detectável	0.265	0.47	0.13 – 1.77
HTC	Variável contínua (%)	0.631	0.965	0.835 – 1.116
HGB	Variável contínua (g/dL)	0.595	1.062	0.852 – 1.324
ALT	Variável contínua (U/L)	0.905	1.003	0.961 – 1.045
AST	Variável contínua (U/L)	0.394	0.968	0.899 – 1.043
RNI	Variável contínua	0.450	0.246	0.006 – 9.394
TP	Variável contínua (seg)	0.300	0.809	0.542 – 1.208
AP	Variável contínua (%)	0.725	1.007	0.969 – 1.047
CK	Variável contínua (U/L)	0.871	0.999	0.993 – 1.006
Creatinina	Variável contínua (mg/dL)	0.066	0.052	0.002 – 1.213
Colesterol total	Variável contínua (mg/dL)	0.617	0.997	0.986 – 1.008
Triglicérides	Variável contínua (mg/dL)	0.873	0.999	0.993 – 1.006
Glicemia	Variável contínua (mg/dL)	0.612	0.992	0.961 – 1.023

\* OR (*Odds Ratio*) = Razão de risco para PI abaixo; (n=35 Normal e n=38 Abaixo). Ref: nível de referência.  
 IC 95% OR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

**Tabela 17.** Resultados da análise de regressão logística multivariada para previsto PI.

Variáveis selecionadas	Categorias	Valor-P	O.R.*	IC 95% O.R.*
1. Pneumocistose	Sim (ref.)	---	1.00	---
	Não	<b>0.041</b>	9.42	1.09 – 81.37

\* OR (*Odds Ratio*) = Razão de risco para PI abaixo; (n=33 Normal e n=36 Abaixo). Ref: nível de referência.  
 IC 95% OR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco. Critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

- Pelos resultados da análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis, verifica-se que a variável pneumocistose foi selecionada como sendo significativamente associada ao previsto PI abaixo do normal. Os sujeitos com maior risco de previsto PI abaixo são: os sem pneumocistose (risco 9.4 vezes maior para os sem pneumocistose que os com pneumocistose).

### *Análise de Regressão Logística para Previsto de PE (revisada)*

- As tabelas 18 e 19, a seguir, apresentam os resultados revisados da análise de regressão logística para estudar a relação dos fatores associados ao PE abaixo do normal. Inicialmente, foi realizada a análise univariada, e depois a análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis, onde são selecionadas somente as variáveis mais significativas conjuntamente.

**Tabela 18.** Resultados da análise de regressão logística univariada para previsto PE.

Variável	Categorias	Valor-P	O.R.*	IC 95% O.R.*
Sexo	Masculino (ref.)	---	1.00	---
	Feminino	0.422	0.66	0.24 – 1.82
Idade	Variável contínua (anos)	0.392	0.976	0.925 – 1.031
Idade	<40 anos (ref.)	---	1.00	---
	40-49 anos	0.443	0.65	0.22 – 1.94
	≥50 anos	0.674	0.75	0.20 – 2.86
Tabagismo	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.775	0.84	0.26 – 2.76
Tempo de tabagismo	Variável contínua (anos)	0.234	0.969	0.919 – 1.021
Etilismo	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.563	0.61	0.11 – 3.26
Tempo de etilismo	Variável contínua (anos)	0.995	1.000	0.943 – 1.061
Tempo de diagnóstico	Variável contínua (anos)	0.554	0.970	0.878 – 1.073
Tempo de diagnóstico	0-5 anos (ref.)	---	1.00	---
	6-10 anos	<b>0.021</b>	0.20	0.05 – 0.79
	11-15 anos	0.303	0.51	0.14 – 1.84
	≥16 anos	0.654	0.67	0.11 – 3.93
Uso de TARV	Sim (ref.)	---	1.00	---
	Não	<b>0.005</b>	20.30	1.05 – 393.97
Tempo de TARV	Variável contínua (anos)	0.350	0.949	0.850 – 1.059
Tempo de TARV	0-5 anos (ref.)	---	1.00	---
	6-10 anos	<b>0.038</b>	0.26	0.07 – 0.93
	≥11 anos	0.475	0.66	0.21 – 2.09
Toxocerebral	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.327	2.10	0.48 – 9.21
Pneumocistose	Sim (ref.)	---	1.00	---
	Não	0.563	1.64	0.31 – 8.80
Monoilíase oral	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.933	1.05	0.36 – 3.09
Herpes zoster	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.934	0.95	0.29 – 3.16

\* OR (*Odds Ratio*) = Razão de risco para PE abaixo; (n=48 Normal e n=25 Abaixo). Ref: nível de referência.  
 IC 95% OR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

**Tabela 18 (cont).** Resultados da análise de regressão logística univariada para previsto PE.

Variável	Categorias	Valor-P	O.R.*	IC 95% O.R.*
Dispneia	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.942	0.95	0.26 – 3.54
Tosse	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	<b>0.028</b>	4.05	1.16 – 14.13
Murm. Vesicular	Normal (ref.)	---	1.00	---
	Diminuído	0.401	1.52	0.57 – 4.01
Ruídos adventícios	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.133	2.72	0.74 – 10.00
Risco cardiovascular	Baixo (ref.)	---	1.00	---
	Intermediário ou alto	0.424	0.51	0.10 – 2.66
IMC	Variável contínua (Kg/m <sup>2</sup> )	<b>0.037</b>	0.865	0.755 – 0.992
IMC	Abaixo do peso ou peso ideal (ref.)	---	1.00	---
	Acima do peso	0.064	0.31	0.09 – 1.07
	Obeso	0.344	0.44	0.08 – 2.42
Uso de 3TC	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.724	1.25	0.36 – 4.32
Uso de AZT3TC	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.077	0.40	0.15 – 1.11
Uso de TFV	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	<b>0.023</b>	3.94	1.21 – 12.85
Linfócitos TCD4	Variável contínua (cel/mm <sup>3</sup> )	0.633	1.000	0.998 – 1.001
Faixas linf baixo	≥350 (ref.)	---	1.00	---
	<350	0.494	1.64	0.40 – 6.74
Faixas linf alta	≥500 (ref.)	---	1.00	---
	<500	0.058	2.63	0.97 – 7.16
Carga viral	Variável contínua (cópias/mL)	0.309	1.000	0.999 – 1.001
Carga viral	Indetectável (ref.)	---	1.00	---
	Detectável	<b>0.034</b>	4.28	1.11 – 16.42
HTC	Variável contínua (%)	0.206	1.110	0.944 – 1.304
HGB	Variável contínua (g/dL)	0.811	0.973	0.775 – 1.220
ALT	Variável contínua (U/L)	0.204	0.967	0.918 – 1.018
AST	Variável contínua (U/L)	0.581	1.021	0.947 – 1.101
RNI	Variável contínua	0.459	0.166	0.001 – 19.170
TP	Variável contínua (seg)	0.120	0.623	0.344 – 1.130
AP	Variável contínua (%)	0.621	1.011	0.968 – 1.055
CK	Variável contínua (U/L)	<b>0.039</b>	1.007	1.001 – 1.014
Creatinina	Variável contínua (mg/dL)	0.986	0.972	0.044 – 21.502
Colesterol total	Variável contínua (mg/dL)	0.180	0.992	0.980 – 1.004
Triglicérides	Variável contínua (mg/dL)	0.534	0.998	0.991 – 1.005
Glicemia	Variável contínua (mg/dL)	0.108	0.958	0.910 – 1.009

\* OR (*Odds Ratio*) = Razão de risco para PE abaixo; (n=48 Normal e n=25 Abaixo). Ref: nível de referência.  
 IC 95% OR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

**Tabela 19.** Resultados da análise de regressão logística multivariada para previsto PE.

Variáveis selecionadas	Categorias	Valor-P	O.R.*	IC 95% O.R.*
1. Uso de TFV	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	<b>0.039</b>	4.15	1.07 – 16.01
2. Tosse	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	<b>0.014</b>	6.83	1.48 – 31.61
3. CK	Variável contínua (U/L)	<b>0.023</b>	1.011	1.001 – 1.020

\* OR (*Odds Ratio*) = Razão de risco para PE abaixo; (n=47 Normal e n=22 Abaixo). Ref: nível de referência.  
 IC 95% OR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco. Critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

- Pelos resultados da análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis, verifica-se que as variáveis uso de TFV, tosse e CK foram selecionadas como sendo significativamente associadas ao previsto PE abaixo do normal. Os sujeitos com maior risco de previsto PE abaixo são: os que usam TFV (risco 4.2 vezes maior para os com uso que os sem uso de TFV), os com

tosse (risco 6.8 vezes maior para os com tosse que os sem tosse), e os com maiores valores de CK (a cada aumento de 1 unidade de CK, o risco aumenta 1.1%).

### ***Análise de Regressão Logística para Espirometria (revisada)***

- As tabelas 20 e 21, a seguir, apresentam os resultados revisados da análise de regressão logística para estudar a relação dos fatores associados à espirometria alterada (obstrutivo ou restritivo). Foi realizada a análise univariada, seguida da análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

**Tabela 20.** Resultados da análise de regressão logística univariada para espirometria.

Variável	Categorias	Valor-P	O.R.*	IC 95% O.R.*
Sexo	Masculino (ref.)	---	1.00	---
	Feminino	0.709	1.32	0.31 – 5.60
Idade	Variável contínua (anos)	0.359	1.037	0.960 – 1.121
	<40 anos (ref.)	---	1.00	---
	40-49 anos	0.265	0.33	0.05 – 2.30
Idade	≥50 anos	0.818	1.22	0.22 – 6.73
	Não (ref.)	---	1.00	---
Tabagismo	Sim	0.157	3.25	0.64 – 16.60
Tempo de tabagismo	Variável contínua (anos)	<b>0.047</b>	1.064	1.001 – 1.132
Etilismo	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.166	4.00	0.56 – 28.40
Tempo de etilismo	Variável contínua (anos)	0.911	1.004	0.935 – 1.079
Tempo de diagnóstico	Variável contínua (anos)	0.181	1.107	0.954 – 1.285
	0-5 anos (ref.)	---	1.00	---
	6-10 anos	0.447	2.54	0.23 – 28.02
	11-15 anos	0.799	0.69	0.04 – 12.20
Tempo de diagnóstico	≥16 anos	0.080	8.80	0.77 – 100.26
	Não (ref.)	---	1.00	---
Uso de TARV	Sim	0.523	1.09	0.05 – 24.64
Tempo de TARV	Variável contínua (anos)	0.732	0.971	0.822 – 1.147
	0-5 anos (ref.)	---	1.00	---
	6-10 anos	0.865	0.86	0.15 – 5.06
	≥11 anos	0.608	0.63	0.11 – 3.66
Toxocerebral	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.104	4.00	0.75 – 21.22
Pneumocistose	Sim (ref.)	---	1.00	---
	Não	0.628	1.73	0.19 – 15.85
Monoilíase oral	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.289	0.31	0.04 – 2.71
Herpes zoster	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.782	0.79	0.14 – 4.32
Dispneia	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.734	0.68	0.07 – 6.31
Tosse	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.375	2.29	0.37 – 14.19
Murm. Vesicular	Normal (ref.)	---	1.00	---
	Diminuído	0.544	1.56	0.37 – 6.60
Ruídos adventícios	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.755	1.32	0.23 – 7.59
Risco cardiovascular	Baixo (ref.)	---	1.00	---
	Intermediário ou alto	0.063	5.13	0.91 – 28.76
IMC	Variável contínua (Kg/m <sup>2</sup> )	0.231	1.096	0.944 – 1.273
	Abaixo do peso ou peso ideal (ref.)	---	1.00	---
IMC	Acima do peso	0.215	2.91	0.54 – 15.70
	Obeso	0.330	2.58	0.38 – 17.43
Uso de 3TC	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.628	0.58	0.06 – 5.30

\* OR (*Odds Ratio*) = Razão de risco para espirometria alterada; (n=45 Normal e n=9 Alterada). Ref: nível de referência.

IC 95% OR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

**Tabela 20 (cont).** Resultados da análise de regressão logística univariada para espirometria.

Variável	Categorias	Valor-P	O.R.*	IC 95% O.R.*
Uso de AZT3TC	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.516	1.75	0.32 – 9.48
Uso de TFV	Não (ref.)	---	1.00	---
	Sim	0.299	2.31	0.48 – 11.26
Linfócitos TCD4	Variável contínua (cel/mm <sup>3</sup> )	0.197	1.002	0.999 – 1.004
Faixas linf baixo	≥350 (ref.)	---	1.00	---
	<350	0.999	1.00	0.10 – 9.75
Faixas linf alta	≥500 (ref.)	---	1.00	---
	<500	0.191	0.33	0.06 – 1.75
Carga viral	Variável contínua (cópias/mL)	0.648	0.998	0.990 – 1.006
Carga viral	Indetectável (ref.)	---	1.00	---
	Detectável	0.857	0.81	0.09 – 7.71
HTC	Variável contínua (%)	0.561	1.079	0.834 – 1.397
HGB	Variável contínua (g/dL)	0.802	0.955	0.665 – 1.372
ALT	Variável contínua (U/L)	0.238	0.949	0.870 – 1.035
AST	Variável contínua (U/L)	0.064	0.872	0.755 – 1.008
RNI	Variável contínua	0.251	0.002	0.001 – 92.877
TP	Variável contínua (seg)	0.453	0.763	0.376 – 1.547
AP	Variável contínua (%)	0.179	1.058	0.975 – 1.148
CK	Variável contínua (U/L)	0.749	0.999	0.990 – 1.007
Creatinina	Variável contínua (mg/dL)	0.657	0.369	0.005 – 29.942
Colesterol total	Variável contínua (mg/dL)	0.420	1.007	0.989 – 1.026
Triglicérides	Variável contínua (mg/dL)	0.495	0.996	0.986 – 1.007
Glicemia	Variável contínua (mg/dL)	0.944	0.998	0.955 – 1.044

\* OR (*Odds Ratio*) = Razão de risco para espirometria alterada; (n=45 Normal e n=9 Alterada). Ref: nível de referência.  
 IC 95% OR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

**Tabela 21.** Resultados da análise de regressão logística multivariada para espirometria.

Variáveis selecionadas	Categorias	Valor-P	O.R.*	IC 95% O.R.*
Nenhuma variável selecionada	---	---	---	---

\* OR (*Odds Ratio*) = Razão de risco para espirometria alterada; (n=43 Normal e n=9 Alterada). Ref: nível de referência.  
 IC 95% OR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco. Critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

- Pelos resultados da análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis, verifica-se que nenhuma das variáveis foi selecionada como sendo significativamente associada à espirometria alterada.

### **Análise de Regressão Linear para CVF (revisada)**

- As tabelas 22 e 23, a seguir, apresentam os resultados revisados das análises de regressão linear univariada e multivariada (com critério *Stepwise* de seleção de variáveis) para estudar a relação das variáveis de interesse com o valor de CVF. As variáveis numéricas sem distribuição Normal foram transformadas em postos (*ranks*) para as análises.

**Tabela 22.** Análise de regressão linear univariada para CVF (n=54).

Variável	Categorias	Beta (EP)*	Valor-P	R <sup>2</sup>
Sexo	Masculino (ref.)	---	---	---
	Feminino	-2.78 (3.51)	0.432	0.0119

\* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente). Ref: nível de referência.

**Tabela 22 (cont).** Análise de regressão linear univariada para CVF (n=54).

Variável	Categorias	Beta (EP)*	Valor-P	R <sup>2</sup>
Idade	Variável contínua (anos)	-0.37 (0.18)	<b>0.048</b>	0.0731
	<40 anos (ref.)	---		
Idade	40-49 anos	2.11 (4.03)	0.604	
	≥50 anos	-7.77 (4.39)	0.083	0.1170
Tabagismo	Não (ref.)	---		
	Sim	-2.27 (4.60)	0.625	0.0046
Tempo de tabagismo	Variável contínua (anos)	-0.23 (0.15)	0.140	0.0414
Etilismo	Não (ref.)	---		
	Sim	5.53 (5.88)	0.351	0.0167
Tempo de etilismo	Variável contínua (anos)	0.29 (0.17)	0.099	0.0515
Tempo de diagnóstico	Variável contínua (anos)	-0.08 (0.34)	0.812	0.0011
	0-5 anos (ref.)	---		
Tempo de diagnóstico	6-10 anos	1.83 (4.76)	0.702	
	11-15 anos	4.39 (4.70)	0.355	
	≥16 anos	-4.89 (5.50)	0.378	0.0639
Uso de TARV	Não (ref.)	---		
	Sim	1.85 (9.10)	0.840	0.0008
Tempo de TARV	Variável contínua (anos)	0.37 (0.40)	0.366	0.0158
	0-5 anos (ref.)	---		
Tempo de TARV	6-10 anos	4.56 (4.45)	0.311	
	≥11 anos	5.10 (4.20)	0.231	0.0312
Toxocerebral	Não (ref.)	---		
	Sim	-2.53 (4.83)	0.603	0.0052
Pneumocistose	Não (ref.)	---		
	Sim	-9.87 (4.41)	<b>0.029</b>	0.0880
Monoilíase oral	Não (ref.)	---		
	Sim	0.49 (3.92)	0.901	0.0003
Herpes zoster	Não (ref.)	---		
	Sim	-2.69 (3.91)	0.494	0.0090
Dispneia	Não (ref.)	---		
	Sim	-1.65 (4.83)	0.735	0.0022
Tosse	Não (ref.)	---		
	Sim	-1.71 (5.11)	0.739	0.0022
Murm. Vesicular	Normal (ref.)	---		
	Diminuído	-6.36 (3.33)	0.062	0.0655
Ruídos adventícios	Não (ref.)	---		
	Sim	-2.06 (4.42)	0.643	0.0042
Risco cardiovascular	Baixo (ref.)	---		
	Intermediário ou alto	-13.20 (4.78)	<b>0.008</b>	0.1280
IMC	Variável contínua (Kg/m <sup>2</sup> )	-0.38 (0.38)	0.323	0.0188
	Abaixo do peso ou peso ideal (ref.)	---		
IMC	Acima do peso	1.95 (4.33)	0.654	
	Obeso	-5.73 (4.91)	0.249	0.0354
Uso de 3TC	Não (ref.)	---		
	Sim	4.93 (4.56)	0.285	0.0220
Uso de AZT3TC	Não (ref.)	---		
	Sim	-2.47 (3.69)	0.506	0.0086
Uso de TFV	Não (ref.)	---		
	Sim	-2.58 (4.25)	0.548	0.0070
Linfócitos TCD4	Variável contínua (ranks)	-0.13 (0.07)	0.091	0.0539
Faixas linf baixo	≥350 (ref.)	---		
	<350	-1.25 (5.47)	0.820	0.0010
Faixas linf alta	≥500 (ref.)	---		
	<500	5.84 (3.38)	0.090	0.0542
Carga viral	Variável contínua (ranks)	0.01 (0.13)	0.938	0.0001
Carga viral	Indetectável (ref.)	---		
	Detectável	0.42 (5.12)	0.935	0.0001
HTC	Variável contínua (ranks)	-0.05 (0.08)	0.506	0.0086
HGB	Variável contínua (ranks)	0.01 (0.08)	0.937	0.0001
ALT	Variável contínua (ranks)	0.15 (0.07)	<b>0.049</b>	0.0720
AST	Variável contínua (ranks)	0.16 (0.07)	<b>0.020</b>	0.0999

\* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente). Ref: nível de referência.

**Tabela 22 (cont).** Análise de regressão linear univariada para CVF (n=54).

Variável	Categorias	Beta (EP)*	Valor-P	R <sup>2</sup>
RNI	Variável contínua (ranks)	0.09 (0.08)	0.269	0.0244
TP	Variável contínua (ranks)	0.06 (0.08)	0.436	0.0122
AP	Variável contínua (ranks)	-0.09 (0.08)	0.251	0.0263
CK	Variável contínua (ranks)	-0.01 (0.08)	0.885	0.0004
Creatinina	Variável contínua (ranks)	0.03 (0.07)	0.674	0.0034
Colesterol total	Variável contínua (ranks)	-0.09 (0.07)	0.242	0.0262
Triglicérides	Variável contínua (ranks)	-0.01 (0.07)	0.981	0.0000
Glicemia	Variável contínua (ranks)	-0.06 (0.07)	0.413	0.0130

\* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente). Ref: nível de referência.

**Tabela 23.** Análise de regressão linear multivariada para CVF (n=52).

Variáveis Seleccionadas	Categorias	Beta (EP)*	Valor-P	R <sup>2</sup> Parcial
1. Risco cardiovascular	Baixo (ref.)	---		
	Intermediário ou alto	-14.93 (4.59)	<b>0.002</b>	0.1299
2. Linfócitos TCD4	Variável contínua (ranks)	-0.16 (0.07)	<b>0.033</b>	0.0807
3. Murm. Vesicular	Normal (ref.)	---		
	Diminuído	-6.37 (3.12)	<b>0.047</b>	0.0629

\* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação. Critério *Stepwise* de seleção de variáveis. R<sup>2</sup> Total: 0.2735. Intercepto (EP): 97.51 (3.43); P<0.001.

- Pelos resultados, verifica-se relação conjunta significativa de risco cardiovascular, linfócitos e murm. vesicular com o valor de CVF: os com risco cardiovascular intermediário ou alto têm 14.9 unidades a menos de CVF que os com baixo risco, a cada unidade (em rank) de linfócitos há uma redução de 0.16 unidade de CVF e os com murm. vesicular diminuído têm 6.4 unidades a menos de CVF que os com normal. Ou seja, os sujeitos com menores valores de CVF são os com maior risco cardiovascular, com mais linfócitos e com murm. vesicular diminuído.

### **Análise de Regressão Linear para VEF1 (revisada)**

- As tabelas 24 e 25, a seguir, apresentam os resultados revisados das análises de regressão linear univariada e multivariada (com critério *Stepwise* de seleção de variáveis) para estudar a relação das variáveis de interesse com o valor de VEF1. As variáveis numéricas sem distribuição Normal foram transformadas em postos (*ranks*) para as análises.

**Tabela 24.** Análise de regressão linear univariada para VEF1 (n=54).

Variável	Categorias	Beta (EP)*	Valor-P	R <sup>2</sup>
Sexo	Masculino (ref.)	---		
	Feminino	2.58 (4.21)	0.544	0.0071
Idade	Variável contínua (anos)	-0.42 (0.22)	0.062	0.0655
	<40 anos (ref.)	---		
	40-49 anos	6.23 (4.59)	0.181	
	≥50 anos	-9.67 (4.99)	0.058	0.2035
Tabagismo	Não (ref.)	---		
	Sim	-7.84 (5.42)	0.154	0.0387
Tempo de tabagismo	Variável contínua (anos)	-0.47 (0.17)	<b>0.008</b>	0.1264
Etilismo	Não (ref.)	---		

	Sim	4.01 (7.09)	0.574	0.0061
--	-----	-------------	-------	--------

\* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente). Ref: nível de referência.

**Tabela 24 (cont).** Análise de regressão linear univariada para VEF1 (n=54).

Variável	Categorias	Beta (EP)*	Valor-P	R <sup>2</sup>
Tempo de etilismo	Variável contínua (anos)	0.15 (0.21)	0.465	0.0103
Tempo de diagnóstico	Variável contínua (anos)	-0.35 (0.40)	0.380	0.0149
Tempo de diagnóstico	0-5 anos (ref.)	---		
	6-10 anos	-4.65 (5.69)	0.418	
	11-15 anos	-0.44 (5.62)	0.938	
	≥16 anos	-10.86 (6.57)	0.105	0.0682
Uso de TARV	Não (ref.)	---		
	Sim	-0.25 (10.91)	0.982	0.0000
Tempo de TARV	Variável contínua (anos)	-0.03 (0.48)	0.956	0.0001
Tempo de TARV	0-5 anos (ref.)	---		
	6-10 anos	-0.04 (5.42)	0.994	
	≥11 anos	-0.23 (5.12)	0.964	0.0000
Toxocerebral	Não (ref.)	---		
	Sim	-5.73 (5.75)	0.323	0.0188
Pneumocistose	Não (ref.)	---		
	Sim	-8.11 (5.41)	0.140	0.0414
Monoilíase oral	Não (ref.)	---		
	Sim	-1.60 (4.70)	0.734	0.0022
Herpes zoster	Não (ref.)	---		
	Sim	-2.38 (4.69)	0.615	0.0049
Dispneia	Não (ref.)	---		
	Sim	-4.56 (5.77)	0.433	0.0119
Tosse	Não (ref.)	---		
	Sim	1.26 (6.13)	0.838	0.0008
Murm. Vesicular	Normal (ref.)	---		
	Diminuído	-6.55 (4.03)	0.110	0.0484
Ruídos adventícios	Não (ref.)	---		
	Sim	-4.74 (5.26)	0.372	0.0153
Risco cardiovascular	Baixo (ref.)	---		
	Intermediário ou alto	-14.99 (5.77)	<b>0.012</b>	0.1148
IMC	Variável contínua (Kg/m <sup>2</sup> )	-0.17 (0.46)	0.710	0.0027
IMC	Abaixo do peso ou peso ideal (ref.)	---		
	Acima do peso	1.28 (5.25)	0.809	
	Obeso	-3.96 (5.96)	0.509	0.0116
Uso de 3TC	Não (ref.)	---		
	Sim	4.42 (5.49)	0.425	0.0123
Uso de AZT3TC	Não (ref.)	---		
	Sim	-1.21 (4.43)	0.786	0.0014
Uso de TFV	Não (ref.)	---		
	Sim	-3.35 (5.09)	0.514	0.0083
Linfócitos TCD4	Variável contínua (ranks)	-0.13 (0.09)	0.157	0.0381
Faixas linf baixo	≥350 (ref.)	---		
	<350	3.08 (6.54)	0.639	0.0043
Faixas linf alta	≥500 (ref.)	---		
	<500	6.33 (4.07)	0.127	0.0443
Carga viral	Variável contínua (ranks)	-0.12 (0.15)	0.445	0.0113
Carga viral	Indetectável (ref.)	---		
	Detectável	-4.81 (6.10)	0.434	0.0118
HTC	Variável contínua (ranks)	-0.14 (0.09)	0.138	0.0418
HGB	Variável contínua (ranks)	-0.10 (0.09)	0.313	0.0196
ALT	Variável contínua (ranks)	0.20 (0.09)	<b>0.022</b>	0.0973
AST	Variável contínua (ranks)	0.21 (0.08)	<b>0.013</b>	0.1121
RNI	Variável contínua (ranks)	0.19 (0.10)	<b>0.047</b>	0.0770
TP	Variável contínua (ranks)	0.19 (0.09)	<b>0.049</b>	0.0750
AP	Variável contínua (ranks)	-0.21 (0.09)	<b>0.030</b>	0.0912
CK	Variável contínua (ranks)	-0.04 (0.09)	0.631	0.0046
Creatinina	Variável contínua (ranks)	-0.07 (0.09)	0.434	0.0118
Colesterol total	Variável contínua (ranks)	-0.15 (0.09)	0.101	0.0509
Triglicérides	Variável contínua (ranks)	-0.01 (0.09)	0.998	0.0000
Glicemia	Variável contínua (ranks)	-0.06 (0.09)	0.540	0.0073

\* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente). Ref: nível de referência.

**Tabela 25.** Análise de regressão linear multivariada para VEF1 (n=52).

Variáveis Seleccionadas	Categorias	Beta (EP)*	Valor-P	R <sup>2</sup> Parcial
1. Tempo de tabagismo	Variável contínua (anos)	-0.36 (0.15)	<b>0.019</b>	0.1229
2. Risco cardiovascular	Baixo (ref.)	---		
	Intermediário ou alto	-16.05 (5.02)	<b>0.003</b>	0.1019
3. TP	Variável contínua (ranks)	0.23 (0.08)	<b>0.004</b>	0.1039
4. AST	Variável contínua (ranks)	0.17 (0.07)	<b>0.024</b>	0.0633
5. Faixas linf alta	≥500 (ref.)	---		
	<500	7.53 (3.37)	<b>0.030</b>	0.0594

\* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação. Critério *Stepwise* de seleção de variáveis. R<sup>2</sup> Total: 0.4514. Intercepto (EP): 76.20 (5.11); P<0.001.

- Pelos resultados, verifica-se relação conjunta significativa de tempo de tabagismo, risco cardiovascular, TP, AST e linfócitos com o valor de VEF1: a cada ano de tabagismo há uma redução de 0.36 unidade de VEF1, os com risco cardiovascular intermediário ou alto têm 16.1 unidades a menos de VEF1 que os com baixo risco, a cada unidade (em rank) de TP há aumento de 0.23 unidade de VEF1, a cada unidade (em rank) de AST há aumento de 0.17 unidade de VEF1, e os com <500 unidades de linfócitos têm 7.5 unidades a mais de VEF1 que os com 500 ou mais unidades de linfócitos. Ou seja, os sujeitos com menores valores de VEF1 são os com mais tempo de tabagismo, maior risco cardiovascular, com menos TP, com menos AST e com mais linfócitos.

### *Análise de Regressão Linear para VEF1/CVF (revisada)*

- As tabelas 26 e 27, a seguir, apresentam os resultados revisados das análises de regressão linear univariada e multivariada (com critério *Stepwise* de seleção de variáveis) para estudar a relação das variáveis de interesse com o valor de VEF1/CVF. As variáveis numéricas sem distribuição Normal foram transformadas em postos (*ranks*) para as análises.

**Tabela 26.** Análise de regressão linear univariada para VEF1/CVF (n=54).

Variável	Categorias	Beta (EP)*	Valor-P	R <sup>2</sup>
Sexo	Masculino (ref.)	---		
	Feminino	-0.46 (2.60)	0.859	0.0006
Idade	Variável contínua (anos)	-0.06 (0.14)	0.645	0.0041
	<40 anos (ref.)	---		
	40-49 anos	3.89 (3.04)	0.207	
Idade	≥50 anos	-1.82 (3.31)	0.585	0.0753
	Não (ref.)	---		
Tabagismo	Sim	-10.11 (3.10)	<b>0.002</b>	0.1700
Tempo de tabagismo	Variável contínua (anos)	-0.27 (0.11)	<b>0.013</b>	0.1122
Etilismo	Não (ref.)	---		
	Sim	-0.40 (4.37)	0.928	0.0002
Tempo de etilismo	Variável contínua (anos)	-0.09 (0.13)	0.512	0.0083
Tempo de diagnóstico	Variável contínua (anos)	-0.02 (0.25)	0.940	0.0001
Tempo de diagnóstico	0-5 anos (ref.)	---		

	6-10 anos	-2.83 (3.59)	0.434	
	11-15 anos	-0.32 (3.55)	0.929	
	≥16 anos	-2.31 (4.15)	0.581	0.0185
Uso de TARV	Não (ref.)	---		
	Sim	-1.29 (6.71)	0.848	0.0007
Tempo de TARV	Variável contínua (anos)	-0.01 (0.30)	0.997	0.0000

\* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente). Ref: nível de referência.

**Tabela 26 (cont).** Análise de regressão linear univariada para VEF1/CVF (n=54).

Variável	Categorias	Beta (EP)*	Valor-P	R <sup>2</sup>
Tempo de TARV	0-5 anos (ref.)	---		
	6-10 anos	-0.98 (3.32)	0.770	
	≥11 anos	-1.80 (3.14)	0.569	0.0064
Toxocerebral	Não (ref.)	---		
	Sim	-1.77 (3.56)	0.621	0.0047
Pneumocistose	Não (ref.)	---		
	Sim	3.09 (3.37)	0.364	0.0159
Monoilíase oral	Não (ref.)	---		
	Sim	-0.63 (2.89)	0.826	0.0009
Herpes zoster	Não (ref.)	---		
	Sim	2.16 (2.88)	0.457	0.0107
Dispneia	Não (ref.)	---		
	Sim	-4.27 (3.52)	0.231	0.0275
Tosse	Não (ref.)	---		
	Sim	-1.36 (3.77)	0.719	0.0025
Murm. Vesicular	Normal (ref.)	---		
	Diminuído	-0.22 (2.54)	0.931	0.0001
Ruídos adventícios	Não (ref.)	---		
	Sim	-2.65 (3.24)	0.417	0.0127
Risco cardiovascular	Baixo (ref.)	---		
	Intermediário ou alto	-2.19 (3.76)	0.564	0.0065
IMC	Variável contínua (Kg/m <sup>2</sup> )	0.22 (0.28)	0.441	0.0114
IMC	Abaixo do peso ou peso ideal (ref.)	---		
	Acima do peso	-2.34 (3.21)	0.470	
	Obeso	2.36 (3.64)	0.519	0.0231
Uso de 3TC	Não (ref.)	---		
	Sim	-2.38 (3.38)	0.486	0.0094
Uso de AZT3TC	Não (ref.)	---		
	Sim	2.22 (2.71)	0.416	0.0128
Uso de TFV	Não (ref.)	---		
	Sim	-2.78 (3.12)	0.377	0.0150
Linfócitos TCD4	Variável contínua (ranks)	0.03 (0.06)	0.596	0.0054
Faixas linf baixo	≥350 (ref.)	---		
	<350	6.27 (3.94)	0.117	0.0465
Faixas linf alta	≥500 (ref.)	---		
	<500	0.12 (2.56)	0.964	0.0000
Carga viral	Variável contínua (ranks)	-0.14 (0.09)	0.137	0.0419
Carga viral	Indetectável (ref.)	---		
	Detectável	-5.63 (3.69)	0.133	0.0429
HTC	Variável contínua (ranks)	-0.12 (0.06)	<b>0.041</b>	0.0777
HGB	Variável contínua (ranks)	-0.13 (0.06)	<b>0.023</b>	0.0951
ALT	Variável contínua (ranks)	0.10 (0.05)	0.055	0.0688
AST	Variável contínua (ranks)	0.10 (0.05)	0.055	0.0693
RNI	Variável contínua (ranks)	0.16 (0.05)	<b>0.005</b>	0.1471
TP	Variável contínua (ranks)	0.10 (0.06)	0.074	0.0625
AP	Variável contínua (ranks)	-0.17 (0.05)	<b>0.002</b>	0.1697
CK	Variável contínua (ranks)	-0.01 (0.06)	0.850	0.0007
Creatinina	Variável contínua (ranks)	-0.10 (0.05)	0.053	0.0702
Colesterol total	Variável contínua (ranks)	-0.05 (0.05)	0.340	0.0175
Triglicérides	Variável contínua (ranks)	-0.02 (0.05)	0.766	0.0017
Glicemia	Variável contínua (ranks)	-0.01 (0.06)	0.851	0.0007

\* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente). Ref: nível de referência.

**Tabela 27.** Análise de regressão linear multivariada para VEF1/CVF (n=52).

Variáveis Seleccionadas	Categorias	Beta (EP)*	Valor-P	R <sup>2</sup> Parcial
1. Tabagismo	Não (ref.)	---		
	Sim	-5.98 (2.85)	<b>0.041</b>	0.1714
2. HGB	Variável contínua (ranks)	-0.13 (0.05)	<b>0.018</b>	0.0851
3. AP	Variável contínua (ranks)	-0.15 (0.05)	<b>0.005</b>	0.0871
4. ALT	Variável contínua (ranks)	0.11 (0.05)	<b>0.041</b>	0.0641
5. Creatinina	Variável contínua (ranks)	-0.10 (0.05)	<b>0.047</b>	0.0490

\* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação. Critério *Stepwise* de seleção de variáveis. R<sup>2</sup> Total: 0.4567. Intercepto (EP): 113.76 (3.47); P<0.001.

- Pelos resultados, verifica-se relação conjunta significativa de tabagismo, HGB, AP, ALT e creatinina com o valor de VEF1/CVF: os tabagistas têm 6.0 unidades a menos de VEF1/CVF que os não tabagistas, a cada unidade (em rank) de HGB há redução de 0.13 unidade de VEF1/CVF, a cada unidade (em rank) de AP há redução de 0.15 unidade de VEF1/CVF, a cada unidade (em rank) de ALT há aumento de 0.11 unidade de VEF1/CVF, e a cada unidade (em rank) de creatinina há redução de 0.10 unidade de VEF1/CVF. Ou seja, os sujeitos com menores valores de VEF1/CVF são os tabagistas, com mais HGB, com mais AP, com menos ALT e com mais creatinina.

## **8.5 ANEXO 5 – ARTIGO SUBMETIDO PARA A REVISTA *RESPIRATORY CARE***

Evaluation of functional respiratory parameters in AIDS patients assisted in the infectious diseases ambulatories of a tertiary care University Hospital in Brazil

Ana Isabela Morsch Passos<sup>1</sup>, Evelyn Regina Couto<sup>2</sup>, Silvio Moraes de Rezende<sup>3</sup>, Maria Luiza Moretti<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Post graduation Program of the Internal Medicine Department; <sup>2</sup>Physiotherapy Division, Hospital & Clinics;<sup>3</sup>Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences of the State University of Campinas, São Paulo, Brazil.

Disclosure: The authors declare no conflict of interest regarding this project

Financial support: We are grateful to the Hospital & Clinics and the State University of Campinas, Campinas, Sao Paulo, Brazil, for the financial support

Running head: respiratory function in AIDS patients

Author for correspondence: M.L. Moretti, Internal Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas. Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; Cidade Universitária "Zeferino Vaz"; ZIP: 13083-887, Campinas, São Paulo, Brazil

(Email: mlmoretti@hc.unicamp.br; moretti.luiza@gmail.com)

## **Abstract**

Background: Pulmonary function, in HIV infected patients, has been associated with reduction in pulmonary ventilation parameters Methods: We conducted a prospective cross sectional study to evaluate the pulmonary function of AIDS patients cared for in the infectious diseases ambulatories. Maximal inspiratory (MIP) and expiratory (MEP) pressures and spirometry were assessed. Clinical, demographic and laboratorial data were also evaluated. Results: MIP and MEP were assessed in 73 and spirometry in 54 patients. The mean time of HIV infection (in years) was similar for men ( $8.5\pm 5.1$ ) and women ( $10.4\pm 4.2$ ;  $p = .13$ ) and the mean time of use of antiretroviral therapy (ART) was  $8.5\pm 4.1$  years for women and  $7.7\pm 4.1$  years for men ( $p = .46$ ). MIP and MEP values were normal in 35 (48%) and 48(66%) patients, respectively. The use of tenofovir (TVF) and presence of cough, by the time the test was performed, were independently associated MEP below the predictive value. Elevated CK values were associated with prolonged time ARV usage ( $9.6\pm 4.1$  years vs  $7.4\pm 3.9$  years;  $p = .05$ ). FVC was reduced in 14 (26.4%) patients and was independently associated with high and/or intermediate cardiovascular risk ( $p = .002$ ), and those with reduced vesicular murmur in auscultation ( $p = .047$ ). FEV<sub>1</sub> was significantly lower in patients with prolonged time of smoking ( $p = .019$ ) and high and/or intermediate cardiovascular risk ( $p = .003$ ). Reduced FEV<sub>1</sub>/FVC ratio was associated with smoking ( $p = .041$ ). Conclusions: AIDS patients, in our study, had reduced parameters of maximal respiratory pressures and spirometry. The frequent dysfunction of respiratory muscles might be due to the association of multiple factors and not a particular one; moreover, smoking was independently associated with

abnormal airway function. Pulmonary physiotherapy should be implemented as an essential part of the medical assistance to AIDS patients.

**Key words:** AIDS, pulmonary function, spirometry, physiotherapy, smoking, antiretroviral therapy

## **Introduction**

AIDS patients are subjected to several pulmonary dysfunctions associated with opportunistic infections (OI) such as *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus* sp, mycobacterial disease, viral infections etc. Pulmonary function has been studied in HIV infected patients with AIDS and non- AIDS and has been associated with reduction in pulmonary ventilation parameters. The use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI), as a major therapy in these patients, has been related to cause mitochondrial dysfunction and decrease in muscle strength. Tobacco use in HIV patient, however not associated with an increased risk to progression of HIV infection in men<sup>1</sup> and in risk to death due to AIDs in women<sup>2</sup> smoking is well known as risk-factor for cardiovascular disease, lung disease and cancer.

AIDS in Brazil is estimated to be 20 cases per 100.000 habitants and the ratio man to women is 1.6 to 1 in 2009<sup>3</sup>. However, HIV infection has been highly prevalent in Brazil; few studies were conducted evaluating the pulmonary function in HIV/AIDS Brazilian population<sup>4</sup>. The objectives this study was to evaluate the respiratory parameters in AIDS patients assisted in a University Hospital, in accordance to clinical and epidemiological characteristics.

## **Methods**

The study was conducted at HC-UNICAMP, a 400-bed tertiary-care university hospital that provides all major medical services as the reference hospital for 5 million inhabitants, except for gynecology-obstetrics cases and neonates.

A prospective cross-sectional study included AIDS patients, assisted in our infectious diseases ambulatories, from April 2009 to February 2010. AIDS patients over 18 years old were included. Exclusion criteria included: cognitive deficit, presence of pulmonary disease, tuberculosis (cured or not), past myocardial infarction, pneumothorax, recent surgery, abdominal hernia, neurological disorders, cardiac insufficiency, uncontrolled diabetes mellitus, and glaucoma.

Patients were invited to participate in the research and to sign the informant consent authorized by the institution Ethic Committee. The following data were collected from their records: age, gender, time of known HIV infection, staging of HIV infection (CDC classification), use of antiretroviral therapy (ARV), time under ARV, underlying conditions, opportunistic infections and, latest results of the following exams: hemoglobin, hematocrit, total leukocytes, platelet, fasting glucose (reference: < 100mg/dL), serum creatinine (reference adults: male  $\leq$  1.2 mg/dL; female  $\leq$  0.9mg/dL), ALT(reference adults: male <50 U/L; female <34U/L); AST (reference adults: male < 33 U/L; female <27 U/L), creatine kinase(CK) (reference adults: male < 170 U/L; female < 145U/L), CD4 lymphocyte count and HIV viral load. Patients were asked about smoking, drinking, use of illicit drugs, and respiratory symptoms (cough, dyspnea, chest pain) at the moment of the interview. Physical examination, anthropometric measurements, and pulmonary auscultation were performed. Cardiac risk<sup>5,6</sup> and body mass index (BMI) were determinate. Individuals were classified according to criteria established by the World Health Organization to nutritional status.<sup>7,8</sup>

### **Pulmonary function tests: Maximal respiratory pressures and Spirometry**

Maximal inspiratory (MIP) and expiratory (MEP) pressures were assessed using a digital manovacuometer MVD +300/-300cmH<sub>2</sub>O Globalmed®. The same investigator (I.Morsch) did all the measurements. The tests followed the recommendations of Black and Hyatt (1969)<sup>9</sup>. MEP was measure considering the total pulmonary capacity after maximal inspiration, and MIP considering the residual volume after maximal expiration. The maneuvers were repeated three times and the highest value was recorded. Determination of the predictive values of the maximal respiratory pressures were calculated adjusting to gender and age<sup>10</sup>, as following: MIP males  $y = -0.80(\text{age}) + 155.3$ , standard error of the estimate (SEE) = 17.3; MIP females  $y = -0.49(\text{age}) + 110.4$ , SEE = 9.1; MEP males  $y = -0.81(\text{age}) + 165.3$ , SEE = 15.6; MEP females  $y = -0.61(\text{age}) + 115.6$ , SEE = 11.2. The lower limit of the normal predictive value was calculated using the equation  $(1.645 \times \text{SEE})$ <sup>11</sup>. The results of MEP and MIP, achieved by the patients, were considered normal when their values were inside the intervals of the predictive and normality inferior limit values.

Spirometry was performed according to the American Thoracic Society (ATS) recommendations<sup>12</sup> using the Micro Medical® model MicroLoop® spirometer. Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) and FEV<sub>1</sub>/FVC values were obtained by FCV maneuver. Spirometry results were recorded in percentages of the reference values described for Brazilian populations.<sup>13</sup>

Statistical analysis: categorical variables were analyzed using X<sup>2</sup> and Fisher tests. For continuous variables, ANOVA (Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample Test)

was used. The categorical parameters of lung function were analyzed by logistic regression and the associate variables of numeric parameters of lung function were analyzed by linear regression analysis. Univariate and multivariate models and the stepwise criteria to select variables were applied. A p value  $\leq .05$  was considered significant. The following variables were not included in the univariate and multivariate analysis of MIP, MEP, and in the linear regression analysis of FVC, FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC: hemoglobin, hematocrit, total leukocytes, platelet, fasting glycemia, serum creatinine, ALT, AST and creatine kinase. Statistical analysis was performed using The SAS System for Windows (Statistical Analysis System) version 9.1.3, SAS Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC,USA.

## **Results**

Eighty-six patients were invited to participate in the study. MIP and MEP were assessed in 73 (92.4%) patients and spirometry was performed in 54 (68.4%) patients. Seven patients did not complete the respiratory functional tests and were excluded. The distribution of our adult population, according to gender and age, was similar to the Brazilian AIDS population characterized in the publication of the Ministry of Health bulletin<sup>3</sup>. Mean age for men and women was  $43 \pm 10$  and  $42 \pm 7.7$ , respectively. The ration men to women was 1.5 to 1 and 44 (60.3%) were male. The mean time of HIV infection (in years) was similar for men ( $8.5 \pm 5.1$ ) and women ( $10.4 \pm 4.2$ ;  $p = .13$ ) and the mean time of use of ART was  $8.5 \pm 4.1$  years for women and  $7.7 \pm 4.1$  years for men ( $p = .46$ ). Smoking was more frequent in women (10; 34.5%)

than men (6; 13.6%) ( $p = .03$ ). The mean CD4 cells/  $\text{mm}^3$  was higher in women ( $782 \pm 332.7$ ) than in men ( $608.4 \pm 270$ ) ( $p = .01$ ).

In 55 patients, HIV infection was referred as acquired by sexual route. Forty-three patients (44%) were category C (CDC classification), 49 (62%) patients had CD4 count  $\geq 500$  cell/ $\text{mm}^3$ , 21 (26.6%) from 350 to 499 cell/ $\text{mm}^3$  and only 9 (12%) patients had CD4  $\geq 200$  to 349 cell/ $\text{mm}^3$ . HIV viral load was undetectable in 62 (85%) patients.

Cardiovascular risk was low in 70(88.6%) patients, intermediate in 6(7.6%) and only 3(3.8%) patients were classified in high cardiovascular risk. The mean value of BMI of our population was  $24.45 \pm 4.2 \text{Kg/m}^2$ ; 45 (57%) patients had normal weight, 31 (39.2%) were overweight or obese and 3(3.8%) were underweight. Most of our patients had the results of blood tests, inside the normal range of the reference values (Table 1).

ARV therapy was administrated to 94.5% of our study population. The triple therapy, AZT + 3TC + Efavirenz, was prescribed for 39 (49.4%) patients and salvage therapy regimens were used in 24 (30.4%) patients. AZT+3TC were used in 52 patients; protease inhibitors (lopinavir+ritonavir or atazanavir+ritonavir) were prescribed for 27 patients and tenofovir (TVF) for 17 patients. Other ARVs were less frequently prescribed.

### **Maximal respiratory pressures (MRP) and Spirometry values**

MIP values were normal in 35 (48%) patients and MEP values were normal in 48(66%) patients (Figure 1). Twenty-seven (37%) patients had normal values of MEP and MIP, 17(23%) had both, MEP and MIP, below the inferior limit and 29(39.7%) had

MEP or MIP below the inferior limit. TVF was an independent variable associated with MEP values below the inferior limit and, in patients presenting MEP and MIP below the inferior limit, TVF was prescribe in 8 (47%) of the 17 patients. Normal values of MIP and MEP were achieved similarly by men and women (MIP  $p = .24$ ; MEP  $p = .23$ ) (Table 2).

Respiratory symptoms at the moment of the interview were referred as followed: dyspnea in 12 (15.2%) patients; 13(16.5%) patients presented cough and, chest pain was referred in 4 (5.10%) patients. Cough was independently associated with reduction in MEP ( $p < .014$ ) and patients with cough, at the moment of the interview, had 6.8 times higher risk of having MEP results below the predictive value.

The use of TVF ( $p = .04$ ) was independently associated with MEP values below the inferior limit and patients under use of TVF had 4.2 times higher risk of having MEP results below the predicted limit (Figure 1, Table 3). No significant variable was associated with MIP below the inferior limit. Elevated CK values were present in 21 patients and they were associated with prolonged time ARV usage ( $9.6 \pm 4.1$  years vs  $7.4 \pm 3.9$  years;  $p = .05$ ), but not with the use of TVF ( $p = .24$ ), or MEP ( $p = .15$ ) and MIP ( $p = .59$ ) below the predicted values.

Fifty patients (63.3%) had at least one OI. Most frequent OIs were: oral or esophageal candidiasis: 28 episodes; pneumocystosis: 10 episodes; central nervous system toxoplasmosis: 10 episodes and Herpes zoster: 17 episodes. No association was present among the patients without OI with the patients who had at least one episode of OI and MEP ( $p = .5$ ) and MIP ( $p = .2$ ) values below the predicted limit.

Previous pneumocystosis was not associated with maximal pressures values below predictive values or altered spirometry.

The spirometry parameters were normal in 45 (83.3%) patients, obstructive in 1 (1.0%) and 8 (14.8%) patients had restrictive parameters. FVC was reduced in 14 (26.4%) patients and was independently associated with high and/or intermediate cardiovascular risk ( $p = .002$ ), and those with reduced vesicular murmur in auscultation ( $p = .047$ ). Nine (17%) patients had reduced FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub> results were significantly lower in patients with prolonged time of smoking ( $p = .019$ ) and high and/or intermediate cardiovascular risk ( $p = .003$ ). FEV<sub>1</sub>/FVC reduced ratio was associated with smoking ( $p = .041$ ) (Table 1, Figure 2).

## Discussion

TARV has revolutionized the care of patients with HIV infection. However, the lungs remain frequently affected by opportunistic infections and other non-infectious diseases, in this population.

We conducted a cross sectional study in an attempt to evaluate lung function in patients assisted in our AIDS ambulatory care and we found that our study population had important reduction in respiratory muscle strength expressed by reduced MRPs. Only 37% of our patients achieved the predicted MRPs values. A previous study conducted in another site of Brazil, reported that only 39.4% and 60% of AIDS patients achieved the predicted values of MEP and MIP, respectively <sup>4</sup>. Reports in literature have shown abnormal airway function in 33% of AIDS patients <sup>14</sup>. Schulz et al.<sup>15</sup> showed that 23% and 32% of the controls subjects achieved significantly higher

values of MIP and MEP, respectively, when compared to HIV patients. Lung infections have been associated with permanent declines in pulmonary function<sup>16</sup> and, pneumocystosis and bacterial pneumonia were associated with permanent decreases in FEV<sub>1</sub>, FVC and FEV<sub>1</sub>/FVC.

In our study population, high/intermediate cardiovascular risk, smoking and prolonged time of smoking were important independent variables associated with altered spirometry test, suggesting that we should work harder in reducing smoke addition in AIDS patients. Smoking was significantly associated with reduced FEV<sub>1</sub>. Several studies on lung function, in HIV patients, have shown a reduction in carbon monoxide transfer factor<sup>17</sup> and continuing lung damage in patients who are clinically stable and have no overt lung disease.<sup>18</sup> Moreover, tobacco was associated with an increased risk for opportunistic infection in HIV patients.<sup>19</sup> In our study group, 32 (43%) patients referred to have smoked; 16 (21.6%) patients by the time of the interview were still smoking with a mean time of smoking of 20.3 years (range from 6 to 41 years) and 16 had quit smoking. Surprisingly, 34.5% of the women in our group were smokers and it is known that smoking affected the prognosis of HIV women leading to a higher risk to non-AIDS related death<sup>2</sup>. Of note, smoking in HIV/AIDS patients also doubled the risk for pneumocystosis and for developing tuberculosis<sup>19</sup> and, there is evidence of continuing lung damage in HIV-positive subjects who are clinically stable.<sup>18</sup>

The use of TVF was interestingly associated with MEP values below the inferior limit in our patients. MEP is intrinsically linked to the ability of the respiratory muscles and reduced pressures values infer several physical and pulmonary

conditions, including neuromuscular disorders. TVF has mitochondrial toxicity<sup>20</sup> leading to different grades of myopathy that might have contributed to a reduced MEP in our patients. However, HIV also is known to cause myopathy in infected patients and, to distinguish myopathy caused by the virus or drug-related has proved to be difficult.<sup>21</sup>

AIDS patients, in Brazil, have free access to medical assistance, TARV and to prophylactic drugs for opportunistic infections. We did not include patients with active or past history of tuberculosis, because tuberculosis is the most important pulmonary infection in patients with AIDS, in Brazil. Thus, we expected that our patients might have relative good lung function parameters. However, the results observed in our study, were disappointing whereas, only 25.7% of our study population had normal parameters of maximal respiratory pressures and spirometry.

In conclusion, our results suggested that the respiratory tract was highly affected in our AIDS population assisted in our ambulatories. The use of TVF was the only independently variable associated with decline in the respiratory muscle; moreover, TVF has been prescribed more frequently by doctors in Brazil and might represent an additional risk compromising the function of the respiratory muscles. The high percentage of patients with dysfunction of respiratory muscles might be represented due to multiples factors and not by particular ones.. Health care program should work on the benefits of the appropriated time of initiating ARV therapy, adherence to the ARV drugs and adequate OI prophylaxis. Additionally, smoking was definitely associated with abnormal airway function. Lung function tests should be

implemented as part of the routine tests for our patients to promptly indicate adequate pulmonary physiotherapy and patient counseling for reducing smoking.

### References

<sup>1</sup> Galai N, Lawrence PP, Wesch J, Visscher B, Riddler S, Margolick JB. Effect of smoking on the clinical progression of HIV 1 infection. *Epidemiology* 1997; 14: 451-458.

<sup>2</sup> Feldman JG, Minkoff H, Schneider MF, Gange SJ, Cohen M, Watts H, Gandhi M, Mocharnuck RS, Anastos K. Association of cigarette smoking with HIV prognosis among women in the HAART era: a report from the women's interagency HIV study. *Am J Public Health* 2006; 96:1060-1065.

<sup>3</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. Boletim Epidemiológico DST e Aids 2010. Versão preliminar. Ano VII. Número 01. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

<sup>4</sup> Oliveira DZ, Damin S, Skroch EOK. Medida das pressões respiratórias máximas em indivíduos portadores de HIV. *RUBS* 2008; 1:91-96.

<sup>5</sup> Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.

<sup>6</sup> Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2007; 88(Supl 1): 2-19.

<sup>7</sup> WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.

<sup>8</sup> WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.

<sup>9</sup> Black LF, Hyatt RE. Maximal Respiratory Pressures: Normal values and relationship to age and sex. Am Rev Resp Disease 1969; 99: 696-702.

<sup>10</sup> Neder JA, Andreoni D, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. Braz J Med Biol Res 1999; 32: 719-727.

<sup>11</sup> Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. J Pneul 2002; 28(Supl 3): S155-S165.

<sup>12</sup> American Thoracic Society. Lung functional testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Resp Dis 1991; 144:1202-1218.

<sup>13</sup> Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol* 1992; 18: 10-22.

<sup>14</sup> O'Donnell CR, Bader MB, Zibrak JD, Jensen WA, Rose RM. Abnormal airway function in individuals with the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1988; 94: 945-948.

<sup>15</sup> Schulz L, Nagaraja HN, Rague N, Drake J, Diaz PT. Respiratory muscle dysfunction associated with human immunodeficiency virus infection. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155:1080-1084.

<sup>16</sup> Morris AM, Huang L, Bacchetti P, Turner J, Hopewell PC, Wallace JM, Kvale PA, Rosen MJ, Glassroth J, Reichman LB, Stansell JD, and the pulmonary complications of HIV infection Study Group. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 612-616.

<sup>17</sup> Kvale PA, Rosen MJ, Hopewell PC et al. A decline in the pulmonary diffusing capacity does not indicate opportunistic lung disease in asymptomatic persons infected with the immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:390-395.

<sup>18</sup> McCabe RN, Baron J, Griffin R, Omogbehin M, Snashall PD, Seed WA. Effects of smoking and clinical status on lung function in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive subjects. *Respiratory Medicine* 1997; 91:221-229.

<sup>19</sup> Miguez-Burbano MJ, Burbano X, Ashkin D, Pitchenik A, Allan R, Pineda LM, Roriguez N, Shor-Posner G. Impact of tobacco use on the development of opportunistic respiratory infections in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy. *Addition Biology* 2003; 8:39-43.

<sup>20</sup> Lewis W. Mitochondrial dysfunction and nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy: experimental clarifications and persistent clinical questions. *Antiviral Research* 2003; 58: 189-197.

<sup>21</sup> Simpson DM, Slasor P, Dafni U, *et al.* Analysis of myopathy in a placebo-controlled zidovudine trial. *Muscle Nerve* 1997; 20:382-385.

## Figure Legends

### Figure 1

Box plot presentation of the maximal respiratory pressures of the 73 AIDS patients.

MEP: Maximal Expiratory Pressure; MIP: Maximal Inspiratory Pressure; TFV:

Tenofovir; MEP TFV: Maximal Expiratory Pressure of patients in use of TFV; MIP TFV:

Maximal Inspiratory Pressure of patients in use of TFV; MEP NO TFV: Maximal

Expiratory Pressure in patients without use of TFV; MIP NO TFV: Maximal Inspiratory

Pressure in patients without use of TFV.

(\*\*p= .04)

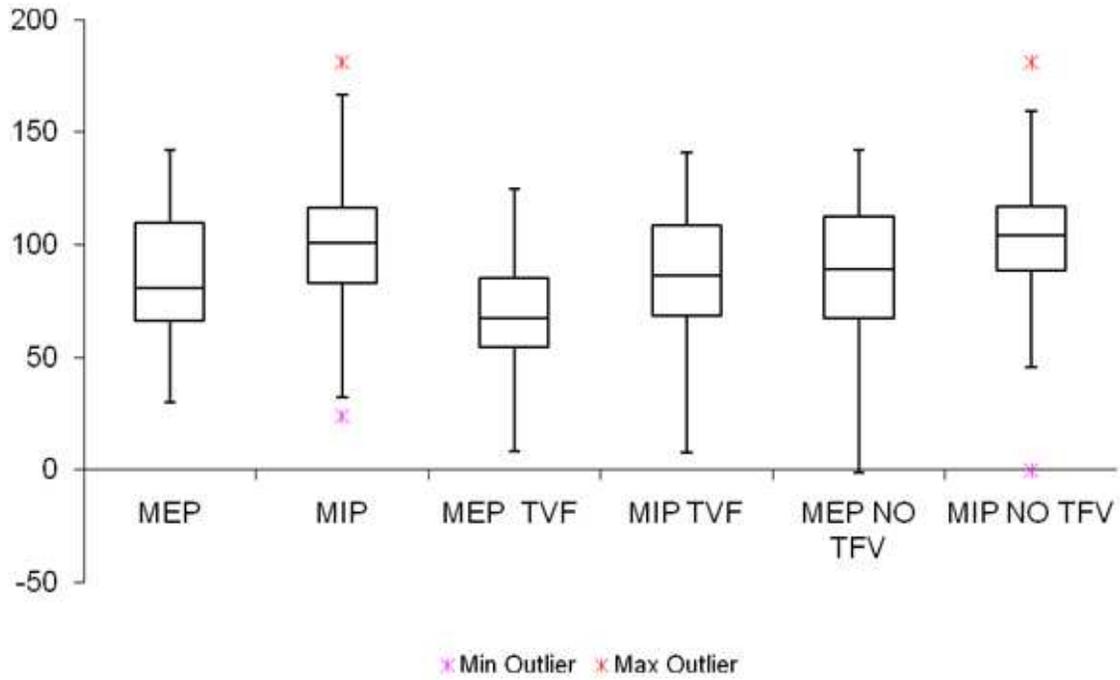
### Figure 2

Box plot presentation of spirometry results of 54 AIDS patients. FVC: Forced Vital

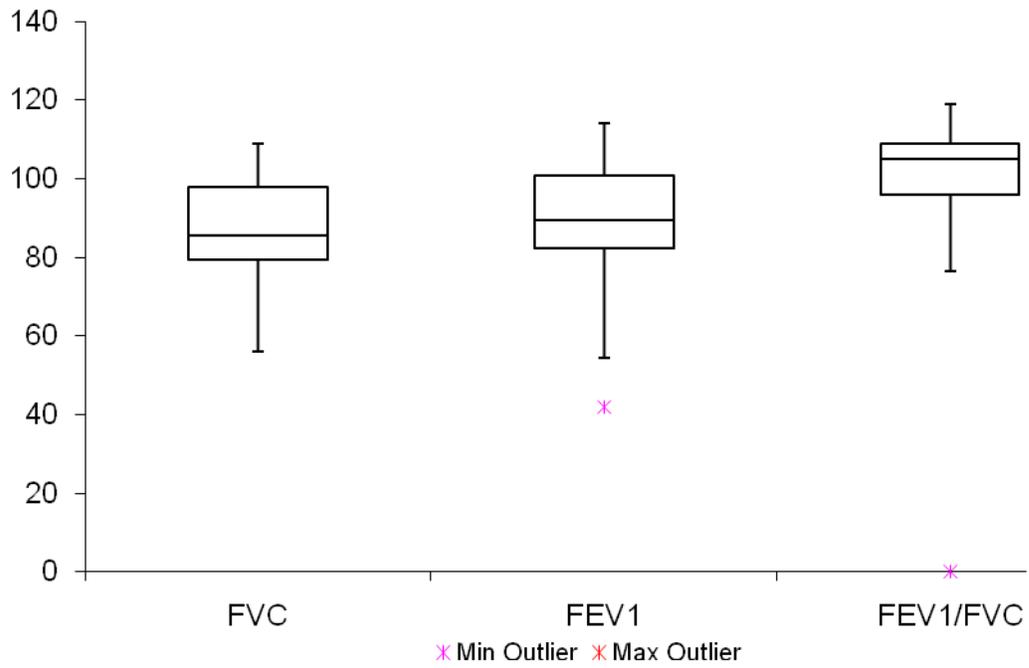
Capacity; FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in 1 second and FEV<sub>1</sub>/FVC values was

obtained by FVC maneuver. Spirometry results were recorded in percentages of the

reference values described for Brazilian population (Neder et al.)



**Figure 1**



**Figure 2**

Table 1. Distribution of the blood tests results of the 79 AIDS patients

	Mean			Median			Std Dev		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
Leucocytes (cell/mm <sup>3</sup> )	2,980	3,419.3	3,152.4	2,850	3,470	3,000	1,173.4	1,272.5	1,224.3
Hemoglobin (g/dL)	14.8	13.8	14.4	14.9	13.4	14.3	1.1	3.1	2.2
Hematocrit (%)	42.9	39.1	41.4	42.9	39.1	41.6	2.7	2.6	3.2
Platelets (cell/mm <sup>3</sup> )	222,166.6	204,051.6	229,367	220,000	231,000	226,000	55,347.3	57,384.5	56,512.8
Creatine Kinase (U/L)	139.5	119.7	131.6	117.5	94	114	81.9	91	85.7
Urea (mg/dL)	32.1	27.5	30.3	31	25	29	10.2	8.7	9.8
Creatinine (mg/dL)	1	0.7	0.9	0.8	0.7	0.82	1.1	0.1	0.9
Fasting glucose (mg/dL)	93.4	86	90.5	90	86	89	17.3	8.2	14.8
ALT (U/L)	25.5	22.1	24.2	24.5	19	22	10.9	12	11.4
AST (U/L)	21.9	21.9	21.9	22	20	22	6.4	7.1	6.7

Table 2. Maximal respiratory pressures and spirometry parameters of AIDS patients assisted in ambulatory care.

	Mean			Median			Variance			Std Dev (±)		
	Fem	Male	Total	Fem	Male	Total	Fem	Male	Total	Fem <sup>‡</sup>	Male	Total
<b>*MEP (n=73) (cm H<sub>2</sub>O)</b>	84.9	110.4	99.9	88	108	101	813.3	686.4	884.7	28.5	26.2	29.7
<b>*MIP (n=73) (cm H<sub>2</sub>O)</b>	69.4	95.6	84.9	62	93	80.5	813.3	557.2	819	28.5	23.6	28.6
<b>†FVC (n=54)</b>	88.4	85.7	86.7	88	84	85.5	118	181	156.6	10.9	13.4	12.5
<b>†FEV<sub>1</sub>(n=54)</b>	92	88.7	89.7	91	88	89.5	217.2	234.1	224.9	14.7	15.3	14.9
<b>†FEV<sub>1</sub>/FVC (n=54)</b>	81.2	90	102.7	102	105	105	81.2	90	85	9	9.4	9.2

\*MEP: maximal expiratory pressure; \*MIP: maximal inspiratory pressure; Determination of the predictive values of the maximal respiratory pressures were calculated according to Neder et al., for Brazilian population; ‡Fem: Female.

†FVC: Forced vital capacity; †FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second; †FEV<sub>1</sub>/FVC ratio obtained by FCV maneuver; (n= number of patients); percentage of the reference value described for the Brazilian population (Pereira et al.)

Table 3. Variables independently associated with altered lung functional tests

	<b>Variable</b>	<b>Beta (EP)</b>	<b>P value</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%OR</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>*MEP</b>	Use <sup>  </sup> TVF		0.039	4.15	1.07-16.01	
	Cough		0.014	6.83	1.48 -31.61	
<b>†FVC</b>	High/intermediate cardio vascular risk	-14.93(4,59)	0.002			0.1299
	Reduced vesicular murmur	-6.37(3.12)	0.047			0.0629
<b>‡VEF<sub>1</sub></b>	Time of smoking(years)	-0.36 (0.15)	0.019			0.1229
	High/intermediate cardio vascular risk	-16.05 (5.02)	0.003			0.1019
<b>§FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	Smoking	-5.98(2.85)	0.041			0.1714

\*MEP: maximal expiratory pressure; Maximal respiratory pressures: Determination of the predictive values of the maximal respiratory pressures were calculated according to Neder et al., for Brazilian population. †FVC: Forced vital capacity; ‡FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second; §FEV<sub>1</sub>/FVC: ratio of FEV<sub>1</sub>/FVC. Values were obtained by FCV maneuver. Spirometry results were recorded in percentages of the reference values described for Brazilian populations (Pereira et al.); <sup>||</sup>TVF: Tenofovir.

OR: Odds ratio; Beta (EP) estimated value or angular coefficient (slope) in regression, EP: beta standard error; R<sup>2</sup>: coefficient of determination. Stepwise selection criteria; P<0.001.