

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**FABIANA SILVA JERÔNIMO**

**DETERMINANTES DA FRAQUEZA MUSCULAR INSPIRATÓRIA**  
**EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS**

**CRICIÚMA, AGOSTO DE 2012**

**FABIANA SILVA JERÔNIMO**

**DETERMINANTES DA FRAQUEZA MUSCULAR INSPIRATÓRIA  
EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
da Saúde para obtenção do título de  
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Profº Dr. Gaspar Rogério Silva  
Chiappa

**CRICIÚMA, AGOSTO DE 2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

J56 Jerônimo, Fabiana Silva.

Determinantes da fraqueza muscular inspiratória em  
pessoas vivendo com HIV/AIDS / Fabiana Silva Jerônimo ;  
orientador: Gaspar Rogério da Silva Chiappa. – Criciúma : Ed.  
do Autor, 2012.  
55 f. : il. ; 21 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul  
Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,  
Criciúma, 2012.

1. Pessoas HIV-positivo. 2. Capacidade inspiratória. 3.  
Disfunção mitocondrial I. Título.

CDD. 21ª ed. 616.979

Bibliotecária Eliziane de Lucca – CRB 1101/14ª –

Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

## **FOLHA INFORMATIVA**

A presente dissertação foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional.

Este trabalho foi realizado nas instalações de Fisiologia e Bioquímica do Exercício do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

## **CÓPIA DO PARECER DA DISSERTAÇÃO**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por estar sempre ao meu lado, iluminando e protegendo meus caminhos desta trajetória, sempre permitindo o alcance de meus objetivos.

Aos meus pais (Silvio e Edir), que nunca mediram esforços para me ajudar, sempre me apoiando em todas as fases de minha vida. Obrigada por tanta dedicação e ensinamentos. Amo vocês!

Ao meu esposo, amante e amigo, que acompanhou passo a passo todas as etapas deste trabalho, compartilhando as dificuldades, sempre me apoiando e incentivando na conquista de mais esta realização. Amo-te.

Ao meu filho Caio, que surpreendentemente surgiu em nossas vidas no meio do percurso deste trabalho, incentivando-me ainda mais a conquista deste objetivo e revelando o verdadeiro sentido da vida.

A minha irmã, sobrinhos, pela ajuda nos afazeres do dia-a-dia, obrigada.

As minhas amigas de turma, Luciana, Nívea e Silvana, pelo companheirismo e alegria compartilhada durante este mestrado, sem vocês teria sido bem mais difícil.

Aos meus colegas de trabalho e meus superiores, por toda a compreensão. Aos colegas de laboratório, por toda a paciência para o desenrolar desta pesquisa.

A todos os professores deste curso pelo compartilhamento de seus conhecimentos para o enriquecimento dos meus.

E em especial ao meu orientador, Prof<sup>o</sup> Dr. Gaspar Rogério da Silva Chiappa, pela paciência, dedicação, sempre disponível e disposto a ajudar-me

a construir conhecimentos, fazendo-me acreditar que eu era capaz. Meu muito obrigada!

**“Não tenha medo da vida, tenha medo de não vivê-la.**

**Não há céu sem tempestades, nem caminhos sem acidentes.**

**Só é digno do pódio quem usa as derrotas para alcançá-lo.**

**Só é digno da sabedoria quem usa as lágrimas para irrigá-la.**

**Os frágeis usam a força; os fortes, a inteligência.**

**Seja um sonhador, mas una seus sonhos com disciplina.**

**Pois sonhos sem disciplina produzem pessoas frustradas.**

**Seja um debatedor de ideias. Lute pelo que você ama.”**

**(Augusto Cury)**

## RESUMO

**Introdução:** O impacto aos pacientes com vírus da imunodeficiência adquirida (HIV-1) ao sistema respiratório é bem descrita. No entanto, os determinantes de fraqueza muscular inspiratória (FMI) têm sido pouco estudados nestes pacientes. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi o de determinar os componentes da FMI em pacientes com HIV-1 que fazem uso de terapia antirretroviral altamente ativa através de um estudo de coorte prospectivo. **Métodos:** 257 pacientes HIV-1+ foram selecionados para o estudo e separados em 2 grupos: Fraqueza Muscular Inspiratória positiva (FMI+, n = 142) e negativa ou ausente (FMI-, n = 115). A função pulmonar (FEV<sub>1</sub>, FVC and FEV<sub>1</sub>/FVC), a força muscular inspiratória (P<sub>I</sub>max), teste de caminhada de 6 minutos (TC-6M) e contagem de células CD4 foram avaliados. **Resultados:** O tempo médio de infecção por HIV foi similar entre os pacientes e o tempo médio de uso da terapia antirretroviral foi significativamente diferente (IMW+, 81 ± 12 *versus* IMW-, 38 ± 13 meses; *P* = 0.01). A contagem de células CD4 e a carga viral ( $\leq 50 \text{ cell/mm}^3$ ) foram menores em pacientes FMI + (327 ± 88 *versus* 637 ± 97 células/mm<sup>3</sup>; *P* = 0.02) em comparação com pacientes FMI - (67 *versus* 92%; *P* = 0.04). A função pulmonar não mudou. Pacientes FMI+ apresentaram menores valores de P<sub>I</sub>max e contagem de CD4, além de baixo TC-6M quando comparados com pacientes FMI-. **Conclusão:** A FMI foi determinada pelo tempo de TARV, distância percorrida e pela contagem de CD4 em pacientes infectados por HIV-1.

**Palavras-chave:** Disfunção Mitocondrial; AIDS; HIV; Fraqueza Muscular Inspiratória.

## ABSTRACT

**Introduction:** The impact of human immune-deficiency virus (HIV)-1-infection on the respiratory system is well-known. However, determinants of inspiratory muscle weakness (IMW) have been little studied in these patients. The purpose of this study was to determine the components of IMW in HIV-1-infected patients with use highly active antiretroviral therapy (HAART) by a prospective cohort study of patients with HIV-1. **Methods:** 257 HIV-1-infected patients were screened for the study and separated in inspiratory muscle weakness positive (IMW+, n = 142) and negative (IMW-, n = 115). Lung function (FEV<sub>1</sub>, FVC and FEV<sub>1</sub>/FVC), inspiratory muscle strength (PImax), 6-minute walk distance (6-MWD) and CD4 count cells were assessed. **Results:** The mean time of HIV infection was similar between patients and the mean time of use of antiretroviral therapy was significantly different (IMW+, 81 ± 12 versus IMW-, 38 ± 13 months; *P* = 0.01). CD4 cell count and viral load ( $\leq 50$  cell/mm<sup>3</sup>) were smaller in IMW+ patients (327 ± 88 versus 637 ± 97 cell/mm<sup>3</sup>; *P* = 0.02) in comparison with IMW- patients (67 versus 92%; *P* = 0.04). Lung function did not change. IMW+ patients presented lower PImax, 6-MWD, and CD4 count cell compared with IMW-. **Conclusion:** Inspiratory muscle weakness is determined by time of HAART, 6-MWD and CD4 cont in HIV-infected patients.

**Key-words:** Mitochondrial dysfunction; AIDS; HIV; muscle weakness

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Diagrama de dispersão relacionado pressão inspiratória máxima e contagem de células CD4.....	31
--	----

## LISTAS DE TABELAS

**Tabela 1** – Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo .....29

**Tabela 2** – Resultados de análise de regressão múltipla de P<sub>I</sub>max.....32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AZT**- Zidovudina

**AIDS** - Síndrome da imunodeficiência adquirida

**FC** - Frequência cardíaca

**FMI**- Fraqueza muscular inspiratória

**HIV** - Vírus da imunodeficiência humana

**HAART** - Terapia antirretroviral altamente ativa

**ITRN** - Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

**IMC** - Índice de massa corporal

**MAP** - Pressão arterial média

**P<sub>Imax</sub>** - Pressão inspiratória máxima

**TARV**- Terapia anti-retroviral de alta potência

**TC-6M** - Teste de caminhada de 6 minutos

## SUMÁRIO

<b>PARTE I .....</b>	<b>13</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1 OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>18</b>
<b>PARTE II .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>1 ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>PARTE III .....</b>	<b>19</b>
<b>DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>30</b>
<b>ANEXO B: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>54</b>

## PARTE I

### 1 INTRODUÇÃO

A AIDS representa um dos maiores problemas de saúde pública. Embora tenha reduzido a incidência de novas infecções em vários países, o número total de pessoas vivendo com HIV/AIDS continua aumentando em todas as regiões do mundo (Petersen et al., 2006; UNAIDS, 2008). Esse aumento é responsável diretamente pela maior taxa de mortalidade desses pacientes, associado com um grande número de doenças associadas e especialmente alterações na mecânica ventilatória desses pacientes (UNAIDS, 2008).

O aumento na disponibilidade ao tratamento devido à gratuidade e à prevenção do HIV e de doenças sexualmente transmissíveis possibilitou transformar o cenário da epidemia no país. A queda nas taxas de transmissão vertical do HIV, a redução da morbimortalidade da infecção associada ao aumento da expectativa e qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV e AIDS são uma realidade, caracterizando o atual perfil crônico da doença (Bastos et al., 2008).

A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) tem evoluído de modo significativo, contribuindo para uma maior sobrevivência às pessoas que vivem com HIV/AIDS, reduzindo a incidência e a gravidade de infecções. Por outro lado, o uso contínuo de HAART tem gerado importantes alterações musculares (Nerurkar et al., 2003; Thompson et al., 2010), principalmente na musculatura respiratória. Interessantemente, essas modificações estão relacionadas à

perda da capacidade funcional e à disfunção da musculatura respiratória (Schulz et al., 1997).

Um estudo anterior demonstrou que pacientes infectados pelo HIV-1 apresentaram uma disfunção muscular esquelética progressiva e intolerância ao exercício (Oursler et al., 2009). Por outro lado, outros estudos têm sugerido que a função mitocondrial pode ser afetada por alterações bioquímicas que ocorrem em associação com o HIV-1, ou relacionadas com o uso de HAART (Arnaudo et al., 1991). A presença desses fatores pode ajudar a explicar o surgimento da fraqueza muscular inspiratória (FMI) em pacientes com doenças crônico-degenerativas. Os mecanismos responsáveis pela capacidade de exercício limitada em pacientes com HIV incluem anormalidades na hemodinâmica central e autonômica, bem como nas respostas vascular e respiratória ao exercício (Ribeiro et al., 2009).

A presença de doenças crônicas relacionadas à falta de condicionamento, anemia, infecção ou ao uso de inibidores da transcriptase reversa análogos a nucleosídeos (ITRN) relacionado com disfunção periférica oxidativa pode resultar em intolerância ao exercício em pacientes infectados pelo HIV (Thoni et al., 2008). Além disso, esses fatores resultam em resposta ventilatória exagerada ao exercício associada com redução da complacência pulmonar (Stringer, 2000), com um recrutamento progressivo da musculatura inspiratória e expiratória durante o exercício, o que pode limitar a capacidade de exercício. Por outro lado, os músculos podem ser afetados por alterações nas propriedades contráteis (elo de ligação entre actina e miosina) e de resistência (Anzueto et al., 1994). É importante salientar que essas alterações estão associadas ao aumento do

estresse oxidativo e infecções recorrentes com baixa imunidade (Buhl et al., 1989).

Além disso, é possível observar alterações da função mitocondrial, o que podem estar associadas diretamente a fisiopatogenia de doenças crônico-degenerativas. Um dos primeiros indícios de disfunção mitocondrial foi relatado há 40 anos em um paciente com hipermetabolismo, com um número significativo de mitocôndrias anormais no músculo esquelético (Wallace, 1999). Estudo recente mostrou redução da função mitocondrial em músculos esqueléticos de pacientes com alto teor de inflamação, sendo um preditor para o aumento da mortalidade (Callahan e Supinski, 2005).

A toxicidade mitocondrial é reconhecida como o mais importante efeito adverso do tratamento com ITRN podendo levar à miopatia (Moyle, 2000), neuropatia (Dalakas, 2001), estenose hepática e acidose láctica (Bleeker-Rovers et al., 2000). Lesões musculares que ocorrem em pacientes soropositivos podem ser devido a (1) atrofia de fibras musculares tipo II e inflamação; (2) ou a ação de agentes piogênicos que durante infecções oportunistas levam a mioglobínúria. Além disso, há miopatias induzidas por Zidovudina (AZT) que culminam com pormiopia, linfocitose infiltrativa difusa e local, todas estas acometendo o músculo esquelético (Sangle et al., 2010).

Schulz et al (1997), descreveram que o comprometimento da função muscular respiratória pode contribuir para a dispneia inexplicada em pacientes com HIV. A perda de massa muscular está associada com diminuição de força e desempenho funcional (Grinspoon et al., 1998), onde representa a principal causa subjacente de fadiga aumentada entre estes pacientes. Além disso, a capacidade aeróbica diminuída nesta população de doentes é bem

demonstrada durante exercício (Pothoff et al., 1994; Perna et al., 1999; Stringer, 2000; Keyser et al., 2000).

Todos esses fatores podem acometer também a musculatura respiratória. Estudos recentes têm estudado a função pulmonar em pacientes com HIV e AIDS e tem sido associada com a redução de parâmetros ventilatórios pulmonares. O uso de ITRN tem sido relacionado à disfunção mitocondrial e diminuição da força muscular, medida pela pressão respiratória máxima (Morsch Passos et al., 2012). Em estudos prévios também têm sido demonstrado que apenas 39% e 60% dos pacientes com AIDS alcançam a pressão expiratória e inspiratória máxima normal para sua faixa etária, respectivamente (Oliveira et al., 2008) e que 33% dos pacientes com AIDS tem função anormal (O'Donnell et al., 1988). O objetivo deste trabalho é investigar os determinantes da fraqueza muscular inspiratória em pacientes infectados pelo vírus HIV-1.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Verificar os determinantes da fraqueza muscular inspiratória em pessoas portadoras de HIV/AIDS.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Verificar a força muscular inspiratória em pacientes infectados pelo HIV com, e, sem fraqueza muscular inspiratória;
- Verificar se existe associação entre a força muscular inspiratória e a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos em pessoas portadoras de HIV/AIDS.

### PARTE III

#### DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo mostra que a fraqueza muscular inspiratória está presente em 58% dos pacientes HIV-1 positivos avaliados. Como mostrado anteriormente, a redução da força muscular inspiratória determinado por P<sub>I</sub>max está relacionada com a gravidade do HIV (Schulz et al., 1997). Os resultados obtidos em nosso estudo confirmaram a redução de 54% de P<sub>I</sub>max em pacientes infectados com HIV. A redução na P<sub>I</sub>max é compatível com os resultados de alguns autores (Morsch Passos et al., 2012) mas, no entanto, estes estudos foram realizados com um menor número de pacientes.

A FMI é uma característica presente nesses pacientes e dependente de parâmetros hemodinâmicos, clínicos e de alterações morfológicas do próprio diafragma (Ribeiro et al., 2009), assim como em nosso estudo encontrou-se uma relação com o tempo de infecção por HIV e uso de TARV, além de contagem de células CD4. Todavia, os efeitos da infecção por HIV na função do músculo respiratório não têm sido bem caracterizados, porém sabe-se que a FMI proporciona uma redução da função pulmonar (Gingo et al., 2010). Estudos prévios têm demonstrado que a redução da função pulmonar está associada a uma menor contagem de células CD4 (O'Donnell et al., 1988; Morris et al., 2000), o que explica o aumento na frequência dos sintomas respiratórios combinados com dispneia em pacientes com HIV. Adicionalmente, o comprometimento da função pulmonar é considerado um importante preditor de aumento de mortalidade e está intimamente associada a eventos

cardiovasculares adversos (Schroeder et al., 2003). Em nosso estudo, foram excluídos esses pacientes para evitar confundimento das análises. Por outro lado, a infecção pelo HIV está associada a uma depleção progressiva de linfócitos T CD4 e a respostas deficientes de respostas de células T HIV-específicas (Petitjean et al., 2012). A ativação imunitária desempenha um papel central na condução de célula T CD4 à depleção e à progressão para AIDS (Bentwich et al., 1998; Hazenberg et al., 2003). Em nosso estudo, P<sub>lmax</sub> associou-se diretamente a distância percorrida no TC-6M ( $r = 0,61$ ,  $P < 0,001$ ) e a contagem de células CD4 ( $r = 0,73$ ,  $P < 0,001$ ), independentemente da FMI, que sugere uma combinação com a resposta inflamatória destes pacientes. Além disso, em nosso modelo de regressão, encontramos associação da P<sub>lmax</sub> com o tempo de TARV ( $r = -0,61$ ,  $P < 0,001$ ) e entre glicose em jejum ( $r = -0,65$ ,  $P = 0,02$ ). Deste modo, estudos têm sugerido que um controle inadequado de níveis de glicose pode estar ligado à inflamação e à diminuição da função pulmonar em pacientes diabéticos (Dennis et al., 2010). No entanto, estamos de acordo com a hipótese de que a FMI ou a disfunção ocorrem durante o curso da infecção por HIV. Acreditamos que células CD4 resultam na FMI e na intolerância ao exercício. Vários mecanismos que levam a uma redução na força muscular inspiratória têm sido sugeridos em pacientes infectados por HIV. Estes incluem uma redução da área seccional transversal de todos os tipos de fibra do diafragma e de músculos da caixa torácica, atrofia de fibras do tipo I e tipo IIb (Enad et al., 1989; Sieck e Fournier, 1989), um número reduzido de pontes cruzadas de fibras de actina e miosina no músculo diafragma (Sieck e Fournier, 1989) e perfis anormais de  $Ca^{2+}$  intracelulares (Sieck et al., 1989). Isto também se aplica a potenciais mecanismos que levam

a disfunção muscular inspiratória causando insuficiência cardíaca (Thoni et al., 2008), a diminuição de enzimas oxidativas (Buhl et al., 1989; Pace e Leaf et al., 1995) e ao prejuízo de replicação mitocondrial por inibição da DNA girase mitocondrial pelo AZT (Lewis et al., 1992; Schulz et al.; 1997) podendo causar maior comprometimento dos músculos inspiratórios. Em nosso estudo, a prevalência de FMI coincidiu entre os pacientes infectados pelo HIV que receberam tratamento com AZT. A literatura tem mostrado que AZT e Tenofovir resultam em significativa miopatia (Till e MacDonell, 1990; Lewis et al., 1992; Morsch Passos et al., 2012). No presente estudo, embora os nossos pacientes tivessem FMI, acreditamos que anormalidades bioquímicas sistêmicas podem ocorrer e resultar na disfunção muscular inspiratória em pacientes com HIV. Estudos têm relatado que a falta de L-carnitina, que limita o transporte intramitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa, modifica o metabolismo energético (De Simone et al., 1992) e contribui ao comprometimento das contrações do diafragma.

Além disso, estudos têm sugerido que uma diminuição no estado de oxidação-redução no músculo pode contribuir para o stress oxidativo do diafragma (Anzueto et al., 1993; Diaz et al., 1993; Anzueto et al., 1994; Reid et al., 1994). Embora a sintomatologia da dispneia ser associada a intolerância ao exercício, tem sido sugerido que P<sub>I</sub>max pode ser um contribuinte importante na causa de sensação da mesma (Schulz et al., 1997) e na redução da distância percorrida no TC-6M em pacientes infectados com HIV. Vários estudos reportaram uma relação entre anemia e fadiga em pacientes infectados pelo HIV (Volberding et al., 2004; Semba et al., 2005). O desempenho no teste de caminhada apoia nossa ideia e ainda fornece

evidências de que um importante mecanismo subjacente de infecção sintomática pode reduzir ainda mais a capacidade de exercício. Surpreendentemente, contagens de CD4 menores que 200 células/mm<sup>3</sup> influenciaram no desempenho da força muscular inspiratória e no TC-6M em nossos pacientes, o que fundamenta nossa hipótese de que a infecção é um fator importante na resposta de intolerância ao exercício.

O presente estudo apresentou algumas limitações. Não se realizou um teste de exercício cardiopulmonar máximo que confirmaria a intolerância ao exercício. Utilizou-se um teste que avaliou a resposta ao exercício submáximo por meio do TC-6M (Oursler et al., 2009). Interessantemente, esse teste mostrou uma importante associação com perda de massa muscular e perda generalizada de força (Grinspoon et al., 1999; Cuerda et al., 2005).

Em outros estudos (Dall'Ago et al., 2006; Ribeiro et al., 2009) nós avaliamos essa associação em pacientes com insuficiência cardíaca crônica com FMI. Apesar destas limitações, este estudo mostrou que pacientes infectados pelo HIV têm limitações significativas ao exercício físico, o que resultam na redução da FMI. Mecanismos patológicos subjacentes, a resposta ao tratamento e um marcador prognóstico em potencial de disfunção muscular respiratória necessitam de mais investigações.

## REFERÊNCIAS

- Anzueto A, Andrade FH, Maxwell LC, Levine SM, Lawrence RA, Jenkinson SG. Diaphragmatic function after resistive breathing in vitamin E-deficient rats. *J Appl Physiol*. 1993; 74:267-271.
- Anzueto A, Supinski GS, Levine SM, Jenkinson SG. Mechanisms of disease: are oxygen-derived free radicals involved in diaphragmatic dysfunction? *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149:1048-1052.
- Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet*. 1991; 337:508-510.
- Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z, Grossman Z. Immune activation in the context of HIV infection. *Clin Exp Immunol*. 1998; 111:1-2.
- Bleeker-Rovers CP, Kadir SW, Van Leusen R, Richter C. Hepatic steatosis and lactic acidosis caused by stavudine in an HIV-infected patient. *Neth J Med*. 2000; 57:190–193.
- Buhl R, Jaffe HA, Holroyd KJ, Wells FB, Mastrangeli A, Saltini C. Systemic glutathione deficiency in symptom-free HIV-seropositive individuals. *Lancet*. 1989; 2:1294-1298.
- Callahan LA, Supinski G. Sepsis Induces Diaphragm Electron Transport Chain Dysfunction and Protein Depletion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:861–868.

Cuerda C, Zugasti A, Breton I, Camblor M, Miralles P, Garcia P. Treatment with nandrolone decanoate and megestrol acetate in HIV-infected men. *Nutr Clin Pract.* 2005; 20:93-97.

Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Peripher Nerv Syst.* 2001; 6:14–20.

Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:757-763.

De Simone C, Tzantzoglou S, Jirillo E, Marzo A, Vullo V, Martelli EA. L-carnitine deficiency in AIDS patients. *AIDS.* 1992; 6:203-205.

Dennis RJ, Maldonado D, Rojas MX, Aschner P, Rondon M, Charry L. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2010; 10:38.

Diaz PT, She ZW, Davis WB, Clanton TL. Hydroxylation of salicylate by the in vitro diaphragm: evidence for hydroxyl radical production during fatigue. *J Appl Physiol.* 1993; 75:540-545.

Enad JG, Fournier M, Sieck GC. Oxidative capacity and capillary density of diaphragm motor units. *J Appl Physiol.* 1989; 67:620-627.

Gingo MR, George MP, Kessinger CJ, Lucht L, Rissler B, Weinman R. Pulmonary function abnormalities in HIV-infected patients during the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182:790-796.

Grinspoon S, Corcoran C, Rosenthal D, Stanley T, Parlman K, Costello M. Quantitative assessment of cross-sectional muscle area, functional status, and

muscle strength in men with the acquired immunodeficiency syndrome wasting syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:201-206.

Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS.* 2003; 17:1881-1888.

Lewis W, Gonzalez B, Chomyn A, Papoian T. Zidovudine induces molecular, biochemical, and ultrastructural changes in rat skeletal muscle mitochondria. *J Clin Invest.* 1992; 89:1354-1360.

Morris AM, Huang L, Bacchetti P, Turner J, Hopewell PC, Wallace JM. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:612-616.

Morsch Passos AI, Couto ER, de Rezende SM, Moretti ML. Evaluation of functional respiratory parameters in AIDS patients assisted in the infectious diseases ambulatory care clinic of a tertiary care university hospital in Brazil. *Respir Care.* 2012; 57:544-549.

Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog related mitochondrial toxicity. *Clin Ther.* 2000; 22:911–936.

Nerurkar PV, Pearson L, Frank JE, Yanagihara R, Nerurkar VR. Highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated lactic acidosis: in vitro effects of combination of nucleoside analogues and protease inhibitors on mitochondrial function and lactic acid production. *Cell Mol Biol.* 2003; 49:1205–1211.

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.

Oliveira DZ, Damin S, Skroch EOK. Medidas das pressões respiratórias máximas em indivíduos portadores de HIV. *Rubs.* 2008; 1:91-96.

Oursler KK, Katzel LI, Smith BA, Scott WB, Russ DW, Sorkin JD. Prediction of cardiorespiratory fitness in older men infected with the human immunodeficiency virus: clinical factors and value of the six-minute walk distance. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57:2055-2061.

Pace GW, Leaf CD. The role of oxidative stress in HIV disease. *Free Radic Biol Med.* 1995; 19:523-528.

Perna FM, Laperriere A, Klimas N, Jronson G, Perry A, Pavone J, Goldstein A, Majors P, Makemson D, Talutto C, Schneiderman N, Fletcher MA, Meijer OG, Koppes L. Cardiopulmonary and CD4 cell changes in response to exercise training in early symptomatic HIV infection. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31:973–979.

Petersen M, Travassos C, Bastos FI, Hacker MA, Beck E, Noronha J. Brazil. In: Beck EJ, Nicholas M, Whiteside AW, Zuniga JM, editores. *The HIV Pandemic: Local and Global Implications.* London: Oxford University Press, pp. 429–446, 2006.

Petitjean G, Chevalier MF, Tibaoui F, Didier C, Manea ME, Liovat AS, et al. Level of double negative T cells, which produce TGF-beta and IL-10, predicts CD8 T-cell activation in primary HIV-1 infection. *AIDS.* 2012; 26:139-148.

Pothoff G, Wassermann K, Ostmann H. Impairment of exercise capacity in various groups of HIV-infected patients. *Respiration.* 1994; 61:80–85.

Reid MB, Stokic DS, Koch SM, Khawli FA, Leis AA. N-acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. *J Clin Invest.* 1994; 94:2468-2474.

Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2009; 6:95-101.

Sangle SA, Dasgupta A, Ratnalikar SD, Kulkarni RV. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus infection: A report of four cases. *Neurol India.* 2010; 58(6): 939-941.

Schroeder EB, Welch VL, Couper D, Nieto FJ, Liao D, Rosamond WD. Lung function and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 2003; 158:1171-1181.

Schulz L, Nagaraja H, Rague N, Drake J, Diaz PT. Respiratory Muscle Dysfunction Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:1080-1084.

Semba RD, Martin BK, Kempen JH, Thorne JE, Wu AW. The impact of anemia on energy and physical functioning in individuals with AIDS. *Arch Intern Med.* 2005; 165:2229-2236.

Sieck GC, Fournier M. Diaphragm motor unit recruitment during ventilatory and nonventilatory behaviors. *J Appl Physiol.* 1989; 66:2539-2545.

Sieck GC, Lewis MI, Blanco CE. Effects of undernutrition on diaphragm fiber size, SDH activity, and fatigue resistance. *J Appl Physiol.* 1989; 66:2196-2205.

Stringer WW. Mechanisms of exercise limitation in HIV+ individuals. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32:412-421.

Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, Gatell jm, Günthard HF, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Reiss P, Richman DD, Volberding PA, Yeni P, Schooley RT. Antiretroviral treatment of adult HIV

infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama*. 2010; 304:321–333.

Thoni GJ, Schuster I, Walther G, Nottin S, Vinet A, Boccard F. Silent cardiac dysfunction and exercise intolerance in HIV+ men receiving combined antiretroviral therapies. *AIDS*. 2008; 22:2537-2540.

Till M, MacDonell KB. Myopathy with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: HIV-1 or zidovudine? *Ann Intern Med*. 1990; 113:492-494.

UNAIDS - Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Report on the global AIDS epidemic. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2008.

Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis*. Mitochondrial Diseases in Man and mouse. *Science*. 1999; 283 (5407):1482-1488.

**ANEXO**

## **ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO E ESCLARECIDO**

Termo de Consentimento Informado/Esclarecido

### **TÍTULO: DISFUNÇÃO MUSCULAR DIAFRAGMÁTICA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS**

**OBJETIVOS:** Caracterizar se os pacientes com HIV/AIDS apresentam alteração da força muscular diafragmática.

O senhor(a) será convidado a seguir em acompanhamento no ambulatório do SAE (serviço de atendimento especializado) da unidade básica de saúde Bom Pastor com a equipe responsável pelo trabalho e especializada no seu problema. A partir de então, realizará todas as avaliações clínicas de rotina além dos seguintes procedimentos:

- 1 - um teste de caminhada,
- 2 - uma espirometria;
- 3 – um teste para avaliação da resistência da musculatura ventilatória;
- 4 – coleta de sangue;
- 5 – questionário de qualidade de vida.

O abaixo assinado e identificado, sob a responsabilidade do médico que assina este documento, declara ter recebido uma explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade, reconhecendo que:

- 1º - Foram explicadas as justificativas e os objetivos da pesquisa.

2° - Foram explicados os procedimentos que serão utilizados, incluindo os que ainda são experimentais, Junto a outros procedimentos ou testes que se fizerem necessários.

3° - Foram descritos os desconfortos e riscos esperados.

Os procedimentos a serem executados poderão apresentar os seguintes efeitos colaterais:

Cansaço, falta de ar, tontura, dor de cabeça e/ou dor de ouvido.

Entendo a possibilidade de que eu venha a experimentar danos relacionados ao estudo.

Entendo que se este dano for informado prontamente ao Dr..... no telefone número..... no SAE, eu receberei tratamento médico gratuito pelos danos causados.

4° - Foram descritos os benefícios que poderão ser obtidos.

5° - Foi dada garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa e o meu tratamento. Foi-me explicado que poderei fazer parte de um grupo controle com placebo.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, sobre os meus direitos como participante do mesmo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar o Dr..... (investigador) no telefone..... a qualquer hora.

6° - Foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento.

7° - Foi dada a garantia de não ser identificado e de ser mantido o caráter confidencial de informação em relação à minha privacidade.

8° - Foi assumido o compromisso de proporcionar-me informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade em continuar participando.

9° - Foi-me dada garantia de disponibilidade de tratamento médico e indenização a que legalmente tenho direito por parte da Instituição contratante da pesquisa em caso de danos que a justifiquem e diretamente causados pela mesma.

10° - Foi garantido que gastos adicionais serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

11° - Estou ciente de que não existe maior segurança quanto à menor incidência de efeitos colaterais previsíveis ou imprevisíveis.

12° - Assino o presente documento, em duas vias de igual teor, ficando uma em minha posse.

A minha assinatura neste *Consentimento Informado e Esclarecido* dará autorização ao patrocinador do estudo, à Comissão de ética do hospital e à organização governamental de saúde de utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha privacidade.

Por este instrumento tomo parte voluntariamente do presente estudo

Araranguá, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_.

(dia)

(mês)

(ano)

Assinatura do paciente:

---

Assinatura do médico responsável:

---

Nome do médico responsável:

---

CRM N°.: \_\_\_\_\_

Declaro que este formulário foi lido para  
..... (nome do paciente) em  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (data) pelo ..... (nome do  
pesquisador) enquanto eu estava presente.

---

—

Assinatura da Testemunha

Nome

**ANEXO B: APROVAÇÃO DA PESQUISA PELA COMISSÃO DE ÉTICA EM  
PESQUISA PARA HUMANOS**



**Universidade do Extremo Sul Catarinense UNESC**  
**Comitê de Ética em Pesquisa - CEP**

**Resolução**

Comitê de Ética em Pesquisa, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/Ministério da Saúde analisou o projeto abaixo.

**Projeto: 127/2010**

**Pesquisador:**

Gaspar Chiappa  
Fabiana Silva Jerônimo

**Título:** "Efeito do treinamento muscular inspiratório na disfunção muscular diafragmática em pessoas vivendo com HIV/AIDS associado á capacidade ao exercício".

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicado ao CEP. Os membros do CEP não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores

Criciúma, 16 de agosto de 2010.

*Mágada T. Schwalm*

Coordenadora do CEP