



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RENATA DE OLIVEIRA CARDOSO

**EFEITO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COM TENOFOVIR, LAMIVUDINA E
DOLUTEGRAVIR NAS FORÇAS MUSCULARES RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA
EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS**

Recife

2019

RENATA DE OLIVEIRA CARDOSO

**EFEITO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COM TENOFOVIR, LAMIVUDINA E
DOLUTEGRAVIR NAS FORÇAS MUSCULARES RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA
EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos parciais para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Linha de Pesquisa: Epidemiologia, Promoção e Prevenção em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo

Co-orientadores: Prof. Dra. Juliana Barros Maranhão e Prof. Dr. Marco Aurélio de Valois Correia Júnior

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

C268e Cardoso, Renata de Oliveira
 Efeito da terapia antirretroviral com Tenofovir, Lamivudina e
 Dolutegravir nas forças musculares respiratória e periférica de
 pessoas vivendo com HIV/AIDS/ Renata de Oliveira Cardoso. – 2019.
 137 f.; il.

 Orientador: Paulo Sérgio Ramos de Araújo.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
 Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em
 Ciências da Saúde. Recife, 2019.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Antirretrovirais. 2. HIV. 3. Síndrome de Imunodeficiência
 Adquirida. 4. Debilidade muscular. 5. Qualidade de vida. I. Araújo,
 Paulo Sérgio Ramos de (orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2019 - 269)

RENATA DE OLIVEIRA CARDOSO

**EFEITO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COM TENOFOVIR, LAMIVUDINA E
DOLUTEGRAVIR NAS FORÇAS MUSCULARES RESPIRATÓRIA E PERIFÉRICA
DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos parciais para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 26/08/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Pinheiro Paes Neto (Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho (Examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marcelo Renato Guerino (Examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Paulo Sérgio Ramos Araújo (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Juliana Barros Maranhão (Co-orientadora)
Hospital do Câncer de Pernambuco

Prof. Dr. Marco Aurélio de Valois Correia Júnior (Co-orientador)
Universidade de Pernambuco

Aos meus amados pais, Renato Siqueira Cardoso e Iêda Maria de Oliveira, por todo amor, carinho, cuidado, preocupação e atenção dispensados.

A minha irmã, Niziane Cardoso e minha tia Suzana Cardoso que sempre acalmaram meu coração nos momentos de angústia.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus. Louvo ao Senhor por me fortalecer e sustentar todos os dias. A Ele toda a honra e toda a glória.

Aos meus pais, por toda amor, dedicação e apoio a mim dispensados todos os dias da minha vida. À minha família (mãe, pai, irmã) e amigos próximos, que compreenderam minha ausência durante esses últimos dois anos de mestrado.

Ao meu orientador, Paulo Sérgio, por ter me acolhido desde o princípio dessa jornada, permitindo nosso reencontro após anos de separação da vida de plantões; a minha co-orientadora e amiga Juliana Maranhão, que desde sempre foi minha calmaria nas tempestades, sobretudo durante essa jornada; ao meu co-orientador Marco Valois, que com seu jeito tranquilo procurou sempre ver o lado positivo de todas as coisas. Aos meus colegas de mestrado que sempre deram tanto incentivo durante toda essa jornada, compartilhando momentos de angústia e ansiedade. Em especial Eduarda Lubambo, que gentilmente me auxiliou na coleta de dados.

Aos meus colegas de plantão do Hospital Otávio de Freitas, por toda a paciência que tiveram comigo durante esse tempo, aguentando meus estresses e me acolhendo nos momentos em que mais precisei. A minha amiga e companheira de plantão Jéssica Barros, por muitas vezes ter assumido os plantões sozinha e, sobretudo, por toda compreensão e incentivo. Aos meus chefes Marcos Galdino, Thaíse Neves e Andrea Grangeiro por todo apoio e incentivo nesse mestrado, minha eterna gratidão.

A minha amiga de plantão do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Emanuelle Olympia, que dividiu comigo todas as preocupações e angústias do mestrado (ela no de Fisioterapia e eu no CCS), e, sobretudo no final dessa caminhada, me dando forças para não desistir. À Rosane, minha companheira de plantão, que por tantas vezes me tirou do sufoco nos momentos que mais precisei e, sobretudo à minha grande amiga Andrea Alves, presente que a faculdade me deu, companheira de toda minha jornada, me apoiando sempre!

Aos profissionais do ambulatório da DIP do HC-PE, Roque, Cleuma, Iane, Érika, Amanda e Rosângela, a todos os infectologistas do setor, bem como ao

farmacêutico Josimar, que me receberam de braços abertos e me ajudaram de forma essencial na coleta de dados.

E, por fim, porém não menos importante, aos pacientes que se disponibilizaram a participar dessa pesquisa, onde muitas vezes se sacrificaram para que eu pudesse realizar a avaliação no tempo estimado, meu muitíssimo obrigada.

“Até aqui nos ajudou o Senhor.” (Primeiro Livro de Samuel 7:12 *in* ALMEIDA, 1993, p. 348)

RESUMO

Alguns antirretrovirais (ARVs) causam toxicidade muscular e seu uso têm sido atribuído ao surgimento de fraqueza muscular respiratória e periférica nas pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) em terapia antirretroviral (TARV). O Dolutegravir (DTG) surgiu em 2013 com baixo perfil de toxicidade e interações, sendo adotado pelo Brasil como esquema de primeira linha junto com Tenofovir/Lamivudina (TDF/3TC) em 2017. Devido ao pouco tempo de uso desse esquema, não encontramos dados na literatura a respeito de seus efeitos na musculatura respiratória e periférica nas PVHA. Comparar a força muscular respiratória e periférica antes e após o início da TARV combinada com Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir (TDF/3TC/DTG). Estudo descritivo, longitudinal e prospectivo de caráter observacional e analítico com 41 PVHA (idade $31,6 \pm 6,5$ anos e 80,5% homens) avaliadas antes do início da TARV (T0) e desses, 28 foram reavaliados após mais de 50 dias de TARV (T1). As avaliações da capacidade funcional (distância do teste de caminhada de seis minutos), pressão inspiratória (P_{Imáx}) e expiratória (P_{Emáx}) máximas e força preensão palmar (FPP) foram realizadas utilizando métodos padronizados. Além disso, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi avaliada pelo questionário HIV/AIDS – *Targeted Quality of Life (HAT-QoL)* e dados laboratoriais (LT-CD4, LT-CD8, relação CD4/CD8 e CV-HIV) foram coletados. O p-valor <0,05 foi considerado significativo para todas as análises. Das PVHA avaliadas, 61% apresentavam doença definidora de AIDS (LT-CD4 < 350 células/mm³), todos estavam com CV-HIV detectável (22% acima de 100.000 cópias/mL) e relação CD4/CD8 <1. A frequência de fraqueza muscular periférica foi de 97,6%, enquanto 31,7% tinham fraqueza muscular inspiratória e/ou expiratória. A FPP apresentou correlação positiva com LT-CD4 (p = 0,027) e negativa com CV-HIV (p = 0,046). Houve aumento tanto da P_{Imáx} (p = 0,0176) quanto da FPP (p = 0,0018) em T1, assim como dos domínios “Satisfação com a vida” (p = 0,035) e “Preocupação com a saúde” (p = 0,013) do *HAT-QoL*. A TARV combinada com TDF/3TC/DTG aumentou a P_{Imáx} e FPP, bem como melhorou a QVRS nos domínios de “Satisfação com a vida” e “Preocupação com a saúde” após mais de 50 dias de tratamento.

Palavras-chave: Antirretrovirais. HIV. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. Debilidade muscular. Qualidade de vida.

ABSTRACT

Some antiretrovirals (ARVs) cause muscle toxicity and their use has been attributed to beginning of respiratory and peripheral muscle weakness in people living with HIV / AIDS (PLWHA) on antiretroviral therapy (ART). Dolutegravir (DTG) emerged in 2013 with low toxicity profile and interactions, being adopted by Brazil as a first-line regimen along with Tenofovir / Lamivudine (TDF / 3TC) in 2017. Due to the short use of this regimen, we have not found data in the literature regarding its effects in the respiratory and peripheral muscles in PLWHA. Compare respiratory and peripheral muscle strength before and after start of combined ART with Tenofovir, Lamivudine and Dolutegravir (TDF / 3TC / DTG). Descriptive, longitudinal and prospective study, observational and analytical with 41 PLWHA (age 31.6 ± 6.5 years and 80.5% men) evaluated before the initiation of ART (T0) and of these, 28 were reevaluated after more than 50 days of ART (T1). The evaluations of maximum functional capacity (six-minute walk test distance), inspiratory (MIP) and expiratory (MEP) pressure, and handgrip strength (HGS), were performed using standardized methods. In addition, health-related quality of life (HRQoL) was assessed by HIV/AIDS - Targeted Quality of Life Questionnaire, and laboratory data (LT-CD4 +, LT-CD8 +, CD4/CD8 ratio and viral load - VL) were collected. The 95% confidence interval CI and p-value <0.05 were considered significant for all analyzes. Of the evaluated PLWHA, 61% had AIDS-defining disease (LT-CD4 + <350 cells / mm^3), all had detectable VL (22% over 100,000 copies/mL) and CD4/CD8 ratio <1 . The frequency of peripheral muscle weakness was 97.6%, while 31.7% had inspiratory and/or expiratory muscle weakness. HGS was positively correlated with LT-CD4 + ($p = 0.027$) and negative with VL ($p = 0.046$). Both MIP ($p = 0.0176$) and PPF ($p = 0.0018$) showed improvement at T1, as well as "Satisfaction with life" ($p = 0.035$) and "Health Concern" ($p = 0.013$) domains of HAT-QoL. ART combined with TDF / 3TC / DTG increased MIP and HGS, as well as improved HRQoL in "Life Satisfaction" and "Health Concern" domains after more than 50 days of treatment.

Keywords: Anti-Retroviral Agents. HIV. Acquired Immunodeficiency Syndrome. Muscle weakness. Quality of life.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - História natural da infecção pelo HIV.	24
Figura 2 - Curso da infecção pelo HIV definido pelo nível de replicação viral e alterações dinâmicas dos LT-CD4 (sem tratamento).	26
Figura 3 - Descrição e categorização das variáveis do estudo	45
Figura 4 - Equações de regressão para cálculo das pressões respiratórias máximas, de acordo com o gênero.....	50
Figura 5 - Equações de regressão para cálculo da distância esperada no Teste de Caminhada de Seis Minutos, de acordo com o gênero	51
Figura 6 - Etapas e operacionalização da pesquisa.....	53
Figura 7 - Seguimento dos pacientes.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características biológicas e sócio-econômicas de 41 “ARV-naïve patients” pessoas vivendo com HIV/AIDS.....	64
Tabela 2 - Características clínicas, antropométricas, estilo de vida, presença de comorbidades, função pulmonar, forças musculares e capacidade funcional de 41 “ARV-naïve patients” infectados por HIV.....	65
Tabela 3 - Correlação entre nível de CD4 e CV-HIV com forças musculares respiratória (inspiratória e expiratória), periférica e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em 41 “ARV-naïve patients” pessoas vivendo com HIV/AIDS	66
Tabela 4 - Relação entre dados laboratoriais (contagem de CD4, CD8, CD4/CD8, CV do HIV) e Fraqueza muscular inspiratória em 41 “ARV-naïve patients” pessoas vivendo com HIV/AIDS.....	67
Tabela 5 - Relação entre dados laboratoriais (contagem de CD4, CD8, CD4/CD8, CV- HIV e fraqueza muscular expiratória em 41 “ARV-naïve patients” pessoas vivendo com HIV/AIDS	67
Tabela 6 - Forças musculares inspiratória e expiratória, força muscular periférica e capacidade funcional em 28 pessoas vivendo com HIV/AIDS avaliados antes e após mais de 50 dias de TARV	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
TDF/3TC	Associação Tenofovir com Lamivudina
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> , em inglês. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, em português
ARVs	Antirretrovirais
ATS	Sociedade Torácica Americana, <i>American Thoracic Society</i> , em inglês
AZT	Zidovudina
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CK	Creatinoquinase
CMV	Citomegalovírus
CPT	Capacidade pulmonar total
CV-HIV	Carga viral plasmática de RNA do HIV-1
D4T	Estavudina
DIP	Doenças Infecciosas e Parasitárias
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNM	Doença neuromuscular
DTC6	Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
FC	Frequência cardíaca
FME	Fraqueza muscular expiratória
FMI	Fraqueza muscular inspiratória
FMP	Fraqueza muscular periférica
FMR	Fraqueza muscular respiratória
FPP	Força de preensão palmar
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HAT-QoL	<i>HIV/AIDS – Targeted Quality of Life</i> , em inglês
HC	Hospital das Clínicas

HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus (VHI)</i> , em inglês; Vírus da Imunodeficiência Humana em português
HIV/AIDS	Vírus da Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, em português
IL-6	Interleucina-6 sérica
IMC	Índice de massa corpórea
IOs	Infecções oportunistas
IP	Inibidores da Protease
IP-10	Proteína Induzida por Interferon gama 10
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos
ITRNN	Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos
LT-CD4	Linfócito T CD4
LT-CD8	Linfócito T CD8
MACS	Multicenter AIDS Cohort Study
MM	Mononeurite múltipla
mtDNA	Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos
PCR	Proteína C-reativa
PDI	Polineuropatia desmielinizante inflamatória
PEmáx	Pressão máxima expiratória
PImáx	Pressão máxima inspiratória
PP	Polirradiculopatia progressiva
PPJ	Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
PFM	Pressões respiratórias máximas
PSD	Polineuropatia simétrica distal
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RAL	Raltegravir
RNA	Ácido ribonucleico
SK	Sarcoma de Kaposi

SpO2	Saturação periférica de oxigênio
SRA	Síndrome retroviral aguda
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TC6	Teste de caminhada de seis minutos
TDF	Tenofovir
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
VR	Volume residual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1	EPIDEMIOLOGIA	21
2.2	ESTÁGIOS DA INFECÇÃO POR HIV	22
2.3	INFLAMAÇÃO E ATIVAÇÃO IMUNE PERSISTENTES EM PVHA	26
2.4	HISTÓRIA DE EVOLUÇÃO DA TARV ATÉ O ESQUEMA TENOFOVIR / LAMIVUDINA / DOLUTEGRAVIR (TDF/3TC/DTG)	28
2.5	O SISTEMA RESPIRATÓRIO DAS PVHA	30
2.6	O MÚSCULO ESQUELÉTICO DAS PVHA.....	31
2.7	FRAQUEZA MUSCULAR EM PVHA	33
2.8	USO DA TARV E SEUS EFEITOS NA MUSCULATURA DE PVHA	35
2.9	QUALIDADE DE VIDA DE PVHA	38
3	PERGUNTA CONDUTORA	40
4	HIPÓTESE.....	41
5	OBJETIVOS	42
5.1	OBJETIVO GERAL	42
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	42
5.3	OBJETIVO SECUNDÁRIO	42
6	MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
6.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	43
6.2	LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO DO ESTUDO	43
6.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	43
6.3.1	Critérios de elegibilidade	43
6.3.2	Critérios de inclusão	43
6.3.3	Critérios de exclusão.....	44

6.3.4	Tipo de amostragem.....	44
6.3.5	Definição do tamanho amostral	44
6.4	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	45
6.5	ETAPAS E MÉTODOS DE COLETA DE DADOS	52
6.6	OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA	55
6.6.1	Coleta de dados gerais.....	55
6.6.2	Medidas antropométricas	55
6.6.3	Capacidade funcional – Teste de caminhada de seis minutos.....	56
6.6.4	Questionário de qualidade de vida (HIV/AIDS-Targeted Quality of Life Instrument, HAT-QoL)	57
6.6.5	Forças musculares	57
6.6.5.1	Respiratória – PImáx e PEmáx	58
6.6.5.2	Periférica/Geral – Força de Preensão Palmar (FPP).....	58
6.6.6	Função pulmonar – Espirometria.....	59
6.6.7	Dados laboratoriais	60
6.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	60
6.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	61
7	RESULTADOS	62
7.1	SEGUIMENTO DOS PACIENTES.....	62
7.2	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	63
7.3	MARCADORES LABORATORIAIS	66
7.4	FORÇA MUSCULAR E CAPACIDADE FUNCIONAL.....	66
7.5	QUALIDADE DE VIDA.....	68
8	DISCUSSÃO	71
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO	81
	REFERÊNCIAS	82
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	94

APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO.....	98
APÊNDICE C – ARTIGO.....	104
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	130
ANEXO B – ESCALA DE BORG	136
ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA	137

1 INTRODUÇÃO

Em 2019 o mundo completou 38 anos de pandemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Em 1981 foram notificados os primeiros casos da doença, que afetava especialmente homossexuais masculinos. No entanto, apenas em 20 de maio de 1983, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) foi isolado e identificado pela primeira vez pelos cientistas do Instituto Pasteur, em Paris, Luc Montagnier e Françoise Barré-Sinoussi, que ganharam em 2008 o Nobel de Medicina por essa histórica conquista, permitindo novas pesquisas que levaram ao desenvolvimento de medidas de prevenção, métodos para diagnóstico, medicamentos para controle da infecção e exames para orientar o tratamento (THE EDITORS, 2009).

Após quase quatro décadas, a infecção por HIV continua a ser um grande problema de saúde pública e esforços recentes têm sido focados na identificação de indivíduos em risco e recém-infectados (TOUW, 2017). Ao longo desses anos, a comunidade científica tem tentado compreender o efeito do HIV no organismo infectado e os estudos têm apontado que pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) possuem um status inflamatório crônico, provocado pelo vírus, e que está associado a fatores como ativação imune, secundária a várias causas (BRITES, 2016). Essa ativação imune persistente aumenta a taxa de apoptose mitocondrial induzida por citocinas pró-inflamatórias e pelo próprio HIV, prejudicando a síntese do ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) em indivíduos não tratados. Por outro lado, a associação dos efeitos citotóxicos de alguns antirretrovirais (ARVs) com essa redução do mtDNA poderia contribuir para a toxicidade mitocondrial nos pacientes em terapia antirretroviral (TARV). Portanto, a infecção por HIV por si só parece afetar as mitocôndrias, contribuindo para a toxicidade mitocondrial observada em indivíduos em uso de antirretrovirais (ARVs) (MAAGAARD; KVALE, 2009).

O desenvolvimento da TARV para combate do complexo HIV/AIDS modificou a evolução natural da doença, transformando-a em uma patologia crônica e reduzindo sua morbimortalidade. O início imediato do tratamento tem sido recomendado para todas as PVHA, independentemente do seu estágio clínico e/ou imunológico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b) e esse início precoce não só melhora a qualidade de vida desses indivíduos, como também reduz o risco de transmissão (MONTANER

et al., 2014). A aderência ao tratamento controla a replicação viral, diminui a ativação imune e leva a preservação e/ou restauração do sistema imunológico em grande parte dos pacientes (BELTRAN *et al.*, 2015; BERNAL, 2016), evitando, assim, as complicações do complexo HIV/AIDS, que incluem fadiga, incapacidade, aparecimento de infecções oportunistas (IOs) e perda muscular (MBADA *et al.*, 2013). Contudo, devido à impossibilidade atual de erradicar os reservatórios virais (células de vida longa que hospedam a replicação competente do HIV), é necessário manter o tratamento por toda a vida, pois a carga viral do HIV (CV-HIV) se recupera rapidamente após interrupção dos ARVs (BANDERA *et al.*, 2019; BERNAL, 2016). A contagem de LT-CD4 é importante para a avaliação inicial, enquanto a CV-HIV é considerada o padrão-ouro para monitorar a eficácia da TARV e detectar precocemente problemas de adesão em PVHA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b).

Embora os ARVs tenham efeitos adversos a curto prazo, os mais característicos aparecem a longo prazo e estão relacionados à sua toxicidade mitocondrial (BERNAL, 2016). Estudos têm sugerido uma correlação da TARV com incidência de toxicidade muscular esquelética (CALZA *et al.*, 2014), fraqueza muscular periférica (MADEDDU *et al.*, 2014), inspiratória (JERÔNIMO *et al.*, 2015) e expiratória (MORSCH PASSOS *et al.*, 2012). O declínio da força de preensão palmar (FPP) pode contribuir para a diminuição da expectativa de vida e pior qualidade de vida com o envelhecimento (SCHRACK *et al.*, 2016). Por outro lado, a fraqueza muscular inspiratória (FMI) limita o volume ar inalado antes da tosse, diminuindo indiretamente a pressão máxima expiratória (PE_{máx}), que está intrinsecamente ligada à capacidade dos músculos respiratórios em manter a uma tosse eficaz. Desse modo, a fraqueza muscular respiratória (FMR) está correlacionada com o surgimento de infecções respiratórias, pois a tosse prejudicada não é capaz de promover remoção de secreções das vias aéreas (IRWIN *et al.*, 1998; MORSCH PASSOS *et al.*, 2012). Além dos efeitos musculares, outras consequências atribuídas ao uso de alguns ARVs incluem linfadenopatia mediastinal (ALÇADA *et al.*, 2014), dislipidemia, anemia, alterações da função hepática, hiperbilirrubinemia, alteração da glicemia de jejum, trombocitopenia (DELICIO *et al.*, 2018), lipodistrofia (ABAH *et al.*, 2018), cefaleia e fadigabilidade (GELAW *et al.*, 2018).

Avanços foram obtidos no combate à infecção por HIV nos últimos anos, principalmente com o aperfeiçoamento da TARV (PRESTI *et al.*, 2017; SOUSA;

PINTO JUNIOR, 2016) e embora acredite-se que esses novos medicamentos ARVs induzam menos perturbações metabólicas do que as drogas mais antigas, como a toxicidade mitocondrial, os efeitos a longo prazo dessas drogas não são totalmente compreendidos (LAKE; CURRIER, 2013; PAYNE *et al.*, 2014). Em 2017 o Dolutegravir (DTG) passou a compor o esquema inicial preferencial para tratamento de PVHA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Essa medicação possui baixo perfil de toxicidade e interações, além de ter uma alta barreira genética à resistência viral, o que faz com que a resistência do vírus se desenvolva mais lentamente. Presume-se que o DTG poderia atingir concentrações no sistema nervoso central capazes de inibir a reprodução do HIV, reduzindo, conseqüentemente o tamanho dos reservatórios e minimizando a replicação residual do vírus que ocorre mesmo em pacientes com CV-HIV indetectável (BERNAL, 2016). Uma vez que esse droga foi incorporada recentemente no Brasil, não foram encontrados estudos na literatura a respeito do efeito da mesma sobre a força muscular respiratória e periférica dos pacientes submetidos a esse tratamento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Conforme dados reportados pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), até 2018 havia 37,9 milhões de PVHA no mundo, sendo 23,3 milhões com acesso à TARV, além de uma taxa de 1.7 milhão de novas infecções ao ano e 770 mil mortes anuais por doenças relacionadas à AIDS. Em relação ao Brasil, os dados mais recentes datam de 2018, onde existiam 900 mil PVHA e 53 mil novas infecções naquele ano, além de 15 mil mortes relacionadas à doença (UNAIDS, 2019).

Em Pernambuco, os dados mais recentes trazem informações de 2017, onde foram notificados 2697 casos de infecção por HIV, um aumento de 21,32% quando comparado a 2015, sendo as maiores taxas de detecção nos municípios de Cabo de Santo Agostinho, Olinda e Recife. Desde 2014 também observa-se redução de 10,3% da taxa de detecção de novos casos de AIDS no estado, com redução de 13,8% no coeficiente de mortalidade no período entre 2014 e 2017. A garantia do tratamento para todos e a melhoria do diagnóstico contribuíram para a queda, além da ampliação do acesso à testagem e redução do tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; SECRETARIA EXECUTIVA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - GOVERNO DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2018).

O Brasil assumiu o compromisso proposto juntamente com a Organização Mundial de Saúde (OMS) de combater e reverter a propagação do HIV/AIDS, atingindo a meta 90-90-90, a qual estabelece que, até 2020, 90% das pessoas com HIV sejam diagnosticadas (ampliando o acesso ao diagnóstico do HIV); destas, 90% estejam em tratamento antirretroviral (ampliando o acesso a TARV); e que, dentre estas, 90% tenham CV-HIV indetectável (indicando boa adesão ao tratamento e qualidade da assistência a PVHA) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b). O progresso em relação a essa meta vem sendo monitorado periodicamente, o que é indispensável para se conhecerem os esforços necessários para maximizar os efeitos das intervenções e nortear as ações para conter o avanço da epidemia de HIV/AIDS (GLOBAL AIDS UPDATE, 2017). Nosso país traz resultados motivadores: em 2018, 85% das PVHA tinham sido diagnosticadas, destas, 66% estavam em TARV e destas

peessoas em tratamento, 62% atingiram a supressão viral, ou seja, CV-indetectável (UNAIDS, 2019). A epidemia da AIDS está controlada, exceto entre os jovens (de 15 e 24 anos), cujos riscos são maiores quando a transição de idade ocorre em ambientes com alta taxa de violência e acesso insuficiente a alimentos, educação e moradia. Percepções de baixo risco de infecção, uso insuficiente do preservativo e baixas taxas de testagem de HIV persistem entre essa população (GLOBAL AIDS UPDATE, 2017). Além disso, desde 1996, na era pós-TARV, houve uma redução na incidência de IOs, hospitalização e mortalidade entre as PVHA (NUNES *et al.*, 2015).

Em 2017, de acordo com a política brasileira de universalização e o acesso ao Sistema Único de Saúde (SUS), o Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde passou a utilizar o Dolutegravir (DTG) para PVHA que iniciam a TARV, exceto para gestantes e coinfectadas com TB, e naquelas em uso de esquemas de resgate, em substituição ao Raltegravir (RAL). No fim do mesmo ano, 79.742 pessoas estavam em uso de DTG no Brasil, sendo 50.487 (63,31%) em esquemas de primeira linha e 29.255 (36,68%) em TARV de terceira linha (BATISTA *et al.*, 2019). E mais recentemente, em julho deste ano, baseando-se em novas evidências que avaliam benefícios e riscos, a OMS passou a recomendar o uso do DTG para HIV como o tratamento de primeira linha e segunda linha preferido para todas as populações, incluindo mulheres grávidas e crianças em idade fértil (UNAIDS, 2019).

2.2 ESTÁGIOS DA INFECÇÃO POR HIV

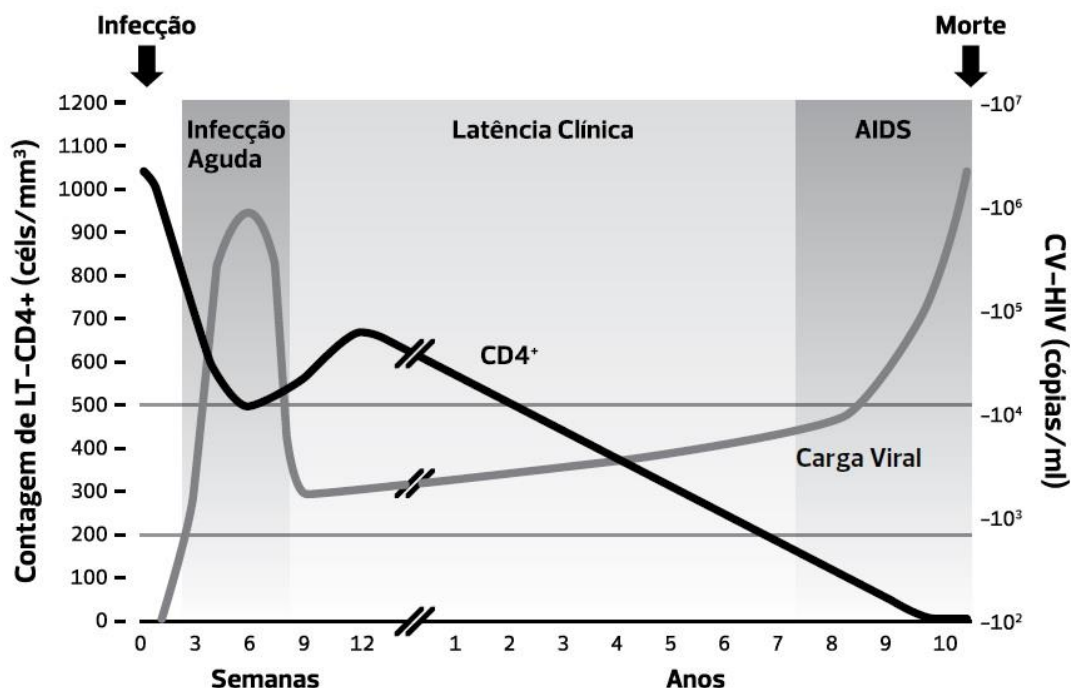
O HIV é um retrovírus humano, ou seja, pode se replicar dentro de uma célula humana. Ele é um vírus de ácido ribonucleico (RNA) que converte-se em ácido desoxirribonucleico (DNA) e se insere no genoma da célula. Uma vez que é parte do código genético da célula, o vírus é produzido pela replicação da mesma, e com isso, a célula morre e libera o vírus no corpo. O HIV ataca as células do sistema imunológico, especificamente os linfócitos CD4. As células CD4 incluem células T, monócitos, macrófagos e células dendríticas. A ativação da célula CD4 é a chave principal para a patogênese da doença. O vírus as infecta causando sua modificação conformacional, que permite a entrada dele no citoplasma das células hospedeiras.

Ele usa a enzima transcriptase reversa para converter o RNA viral em DNA proviral, e então utiliza a enzima integrase para se mover do citoplasma para o núcleo da célula CD4. As células CD4 ativas desencadeiam a replicação do RNA viral e proteínas, permitindo a formação e brotamento de novos vírus da superfície das células CD4 infectadas e então, a disseminação do vírus para outras células. O vírus diminui o número de células CD4 no corpo, diminuindo assim a capacidade do corpo de combater infecções (TOUW, 2017).

A infecção por HIV possui uma progressão bem documentada e é categorizada em três fases: síndrome retroviral aguda (SRA), infecção latente assintomática do HIV e infecção sintomática, incluindo AIDS avançada, conforme ilustrado na figura 1.

A SRA aguda, corresponde ao período entre duas a quatro semanas após infecção do HIV, onde os achados clínicos incluem febre, cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, mialgia, náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e úlceras orais, entre outros. Sinais e sintomas mais intensos e prolongados (por mais de duas semanas) podem estar associados à progressão mais rápida da doença. Nessa fase, o vírus é abundantemente replicado no organismo, utilizando os LT-CD4 para fazer cópia de si mesmo, promovendo a destruição dessas células durante esse processo. Dessa forma a quantidade de LT-CD4 pode reduzir rapidamente, aumentando o risco de transmissão do HIV, pois a CV-HIV circulante está elevada. Nessa fase, o HIV danifica gravemente o tecido linfóide associado à mucosa intestinal, com uma depleção maciça de linfócitos T (BELTRAN *et al.*, 2015). Eventualmente, a resposta imune começará a estabilizar a quantidade de vírus no corpo e a contagem de células LT-CD4 começará a crescer, não necessariamente retornando aos níveis normais anteriores à infecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b; TOUW, 2017).

Figura 1 - História natural da infecção pelo HIV.



Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, 2018.

Primeira fase: Infecção aguda ou Síndrome retroviral aguda (DRA); Segunda fase: Latência Clínica; Terceira fase: AIDS;

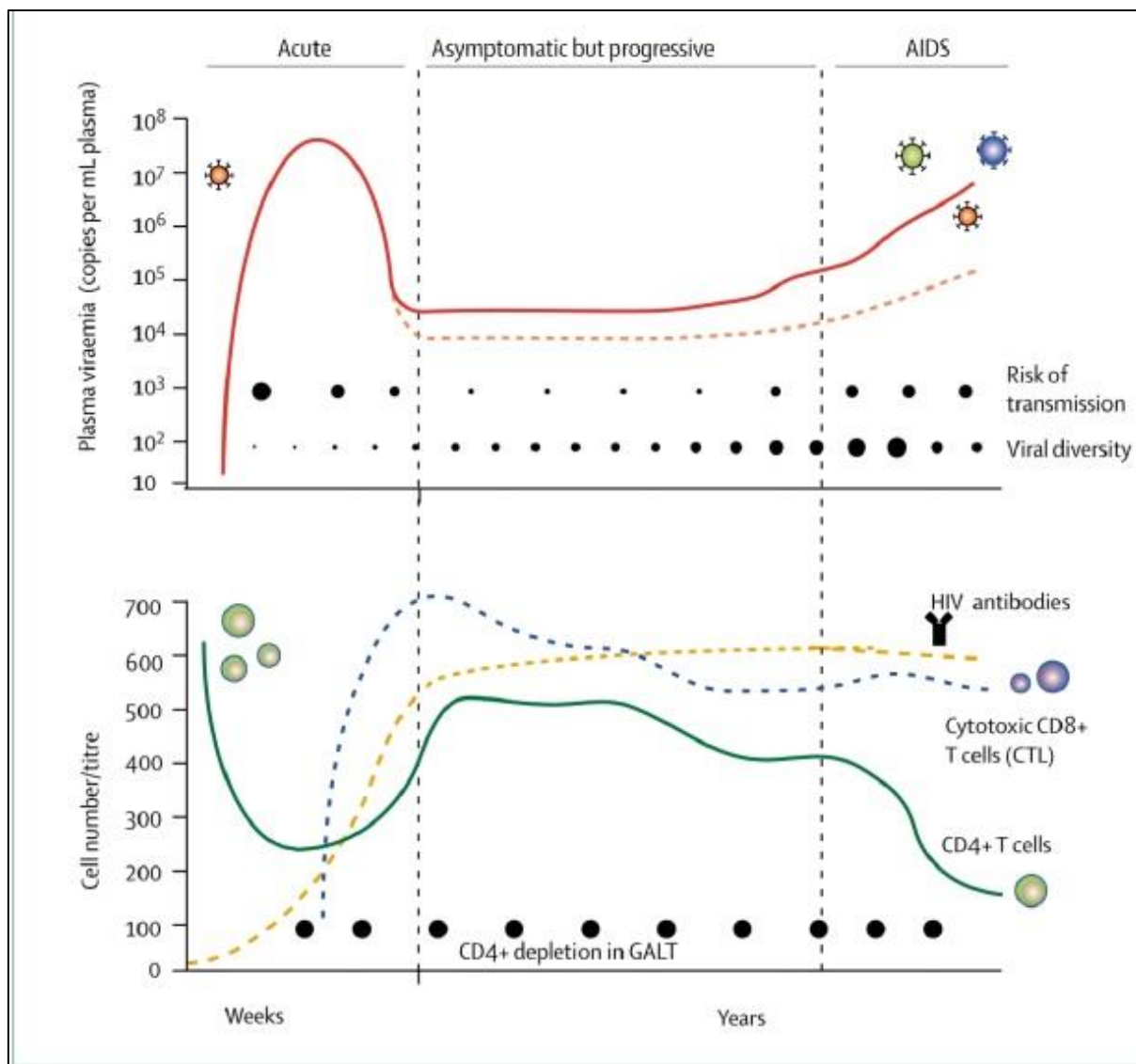
Na segunda fase, de latência clínica, o HIV ainda está ativo, mas se reproduz em níveis muito baixos. Pessoas que adotam a TARV podem viver sob latência por várias décadas, no entanto, as que optam pelo não tratamento, podem permanecer nessa fase cerca de uma década, embora alguns casos possam passar dessa fase rapidamente. A linfadenopatia, que surge desde a primeira fase, permanece durante a fase de latência, e infecções respiratórias e tuberculose (TB) podem ocorrer. Entre o meio e o fim desse período, a CV-HIV começa a crescer e a contagem de células LT-CD4 começa a diminuir. A candidíase oral, associada ao subsequente desenvolvimento de Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), diarreia crônica e febre de origem indeterminada são marcadores clínicos precoces de imunodepressão grave e preditores de evolução para a terceira e última fase: AIDS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b; TOUW, 2017).

A AIDS é caracterizada pela queda das células CD4 abaixo de 200 células por milímetro cúbico de sangue (200 células/mm³), ou quando o portador do vírus

desenvolve alguma IO e/ou neoplasias, independente da contagem do LT-CD4 (TOUW, 2017). Durante o curso de uma infecção prolongada, os LT-CD4 diminuem gradualmente, levando gradativamente ao colapso do sistema imune. Com a progressão da imunossupressão, a incidência de IOs aumenta e o risco de morte associado à doença, individualmente, se modifica conforme o grau de imunossupressão (NOBRE; COSTA; BERNARDES, 2008). Pneumocistose, neurotoxoplasmose, TB pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus (CMV) são IOs mais comuns, bem como o Sarcoma de Kaposi (SK) e o linfoma não Hodgkin são as manifestações neoplásicas mais frequentes nesse estágio de evolução da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b).

A figura 2 detalha o curso da infecção pelo HIV, dessa vez, definido pelo nível da replicação viral (viremia plasmática, no topo) e alterações dinâmicas dos compartimentos dos LT-CD4 (na parte inferior). A infecção primária caracterizada por alta viremia plasmática (linha vermelha, superior), células CD4 baixas (linha verde, fundo) e ausência de anticorpos específicos do HIV-1 (linha laranja, fundo). A viremia diminui à medida que os linfócitos T CD8 + citotóxicos (CTL) se desenvolvem (linha azul, fundo) até que um ponto de ajuste de CV-HIV individual é atingido durante a infecção crônica. Os pontos de ajuste virais são muito diferentes entre os indivíduos (por exemplo, linha pontilhada vermelha, topo) e preveem a progressão da doença. A diversidade viral aumenta através da doença (círculos fechados, topo). O risco de transmissão é mais elevado nas primeiras semanas, quando há picos de viremia (círculos fechados, topo) (SIMON; HO; KARIM, 2006).

Figura 2 - Curso da infecção pelo HIV definido pelo nível de replicação viral e alterações dinâmicas dos LT-CD4 (sem tratamento).



Fonte: SIMON, V.; HO, D. D.; KARIM, Q.A. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. Lancet. 2006 August 5; 368(9534): 489–504.

Nível de replicação viral (topo) e alterações dinâmicas dos LT-CD4 (parte inferior).

2.3 INFLAMAÇÃO E ATIVAÇÃO IMUNE PERSISTENTES EM PVHA

Pessoas infectadas pelo HIV têm um estado persistente de inflamação e ativação imunológica, mesmo aqueles em TARV e com CV-HIV indetectável. Essa ativação imune é secundária a várias causas, dentre elas: coinfeções crônicas pelo vírus da hepatite C ou herpes simples (comum nessa população), translocação

microbiana através da mucosa intestinal danificada, efeitos pró-inflamatórios de certos medicamentos antirretrovirais (ARVs) e replicação residual não detectada do HIV (BELTRAN *et al.*, 2015; BRITES, 2016). Essa replicação ocorre nos reservatórios virais e acredita-se que essa persistência do HIV ocorra ou como consequência da proliferação das células infectadas antes do início da TARV ou devido à redução das concentrações do medicamento (BANDERA *et al.*, 2019). Dentro desse contexto, o HIV está associado à ativação imune inata crônica e à superexpressão de citocinas inflamatórias em vários tecidos. A inflamação do trato gastrointestinal, fígado e do músculo esquelético está associada ao fluxo e armazenamento lipídico alterado (lipodistrofia), ao aumento da deposição de gordura ectópica e à resistência à insulina, resultando em efeitos prejudiciais à saúde metabólica nas PVHA (BOURGI; WANJALLA; KOETHE, 2018).

Em indivíduos sem TARV, observa-se uma rápida proliferação de células T CD38+HLA-DR+, fenótipo claramente associado à ativação imune dessas subpopulações celulares. As razões potencialmente envolvidas na ativação imune persistente parecem derivar de várias condições, como replicação residual do HIV, CMV (e outras coinfeções prevalentes), translocação microbiana, ausência de resposta imunorregulatória, disfunção tímica e defeitos residuais na resposta imune adaptativa, fibrose linfóide e comorbidades (síndrome metabólica, adiposidade central). Por outro lado, a ativação imune persistente seria responsável por aumentar os níveis de indoleamine 2,3-dioxigenase (IDO), que por sua vez induziria ativação de células dendríticas e macrófagos, resultando em redução dos níveis de triptofano e elevação de seu catabólito, ácido 3-hidroxiantranílico (HAA). Essas mudanças causam depleção de células Th17, defeitos de proliferação de células T e mais translocação microbiana, que realimentaria o círculo vicioso (BRITES, 2016). A persistência da ativação imune, mesmo com CV-HIV suprimida, aumenta o risco de depleção imunológica e o desenvolvimento de eventos não relacionados à AIDS, portanto, o monitoramento da ativação imunológica pode ser importante no tratamento do HIV (MHANDIRE *et al.*, 2017).

2.4 HISTÓRIA DE EVOLUÇÃO DA TARV ATÉ O ESQUEMA TENOFOVIR / LAMIVUDINA / DOLUTEGRAVIR (TDF/3TC/DTG)

Nos primeiros quinze anos da epidemia de HIV/AIDS, os indivíduos infectados pelo HIV tinham poucas opções de tratamento. O primeiro medicamento que obteve êxito parcial no combate à doença foi a Zidovudina (AZT), cuja utilização iniciou-se em 1987. Desde então, uma verdadeira revolução aconteceu anualmente com a introdução de novos ARVs de distintas classes: primeiro a disponibilidade de novos Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos (ITRN) a partir de 1991, seguidas dos Inibidores de Protease (IP) a partir do final de 1995 e os inibidores de fusão que surgiram em 2003 (NUNES *et al.*, 2015).

Desde 1996, o Brasil, através do SUS, distribui gratuitamente ARVs para todos as PVHA, e em dezembro de 2013, com a publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (PCDT), tornou-se o primeiro país em desenvolvimento e o terceiro no mundo a recomendar o início imediato da TARV para todas PVHA, independente da contagem de LT-CD4. Essa recomendação foi posteriormente adotada por diversos outros países e pela OMS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b). O desenvolvimento e liberação desses vários ARVs indubitavelmente alteraram de maneira definitiva a história natural da síndrome (NUNES *et al.*, 2015).

O objetivo final do tratamento é a supressão viral máxima, ou seja, CV-HIV indetectável, além da reconstituição da função imunológica. Essa supressão viral é um marcador da redução da probabilidade não só de PVHA apresentarem doenças clínicas, tais como IOs (KILMARX; MUTASA-APOLLO, 2013), como também de transmitir o HIV (MONTANER *et al.*, 2014). Além dela, espera-se uma melhora clínica e imunológica dos indivíduos aderentes à TARV nos seis primeiros meses de início do tratamento. A elevação da contagem dos LT-CD4 e recuperação imune acontece na maioria dos indivíduos durante o primeiro ano de tratamento, com melhora no ano seguinte, após um período de estabilidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b). No entanto, a TARV é incapaz de erradicar o HIV, que persiste de forma latente em vários tipos e tecidos celulares, os chamados reservatórios virais (BANDERA *et al.*, 2019).

Evidências robustas demonstram a associação da TARV com redução na morbimortalidade e transmissão do vírus, fortalecendo a eficácia a longo prazo e sustentabilidade do tratamento do HIV em um ambiente com recursos adequados e sem barreiras financeiras para o diagnóstico, cuidados médicos ou medicamentos ARVs (MONTANER *et al.*, 2014). Os efeitos positivos do tratamento ajudaram a melhorar o controle da infecção pelo HIV e tem levado progressivamente a população infectada pelo vírus a ter uma expectativa de vida bastante semelhante à da população em geral (MANZARDO *et al.*, 2015). Essa sobrevida provavelmente reflete a transição para medicamentos ARVs menos tóxicos, melhor aderência, medidas profiláticas e manejo de comorbidades, revolucionando os cuidados das pessoas infectadas pelo HIV (THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2017).

Dentro desse contexto surgiu o Dolutegravir (DTG), um inibidor da integrase licenciado para uso no Reino Unido desde julho de 2014 (TODD *et al.*, 2017), mas que o Brasil adotou como esquema de primeira linha apenas em janeiro de 2017, mudando o antigo esquema ARV Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) + Efavirenz (EFV), conhecido como 3 em 1 e recomendado de dezembro de 2013 a dezembro de 2016, para Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) + Dolutegravir (DTG) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A associação TDF/3TC tem perfil favorável em relação a toxicidade, supressão virológica, resposta de LT-CD4 e eficácia virológica, principalmente quando a CV-HIV é maior que 100.000 cópias/mL (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b), e se por um lado o EFV, possui perfil de toxicidade favorável, levando à supressão da replicação viral por longo prazo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b), o DTG faz esse mesmo processo em quatro semanas de tratamento (TODD *et al.*, 2017). O novo medicamento aumenta em 42% a chance de supressão viral (que é diminuição da carga viral do HIV no sangue) entre adultos quando comparado ao tratamento anterior, usando o EFV (MEIRELES, MARIANA VELOSO *et al.*, 2019). Único país da América Latina e do Caribe a implantar o DTG no serviço público de saúde, o Brasil recomenda seu uso como terapia preferencial de primeira e segunda linha para “ARV-naive patients” (pacientes virgens de TARV), incluindo mulheres em idade fértil ou grávidas em julho de 2019, bem como para pacientes que apresentam resistência aos medicamentos mais antigos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a, 2018b). Em uma coorte realizada na Irlanda do Norte, o DTG mostrou-se uma droga eficaz e bem

tolerada tanto para “ARV-naïve patients” quanto para aqueles que mudaram de regime de TARV (TODD *et al.*, 2017).

O DTG possui baixo perfil de toxicidade e interações, além de ter uma alta barreira genética à resistência viral, o que faz com que a resistência se desenvolva mais lentamente. Presume-se que ele poderia atingir concentrações no sistema nervoso central capazes de inibir a reprodução do HIV, reduzindo, consequentemente o tamanho dos reservatórios virais e minimizando a replicação residual do vírus que ocorre mesmo em pacientes com CV-HIV indetectável (BERNAL, 2016). O estudo mais recente sobre a farmacovigilância ativa do DTG no Brasil evidenciou como as reações mais frequentes atribuídas a esse medicamento a náusea, diarreia e cefaleia, responsáveis pela substituição dessa droga por outra medicação em 149 pacientes que participaram desse estudo (BATISTA *et al.*, 2019).

2.5 O SISTEMA RESPIRATÓRIO DAS PVHA

Os sistemas respiratório, gastrointestinal e nervoso são os mais vulneráveis a infecção por HIV, interferindo negativamente na qualidade de vida das PVHA, além de trazer sérias complicações funcionais (NOBRE; COSTA; BERNARDES, 2008), sendo os pulmões desses indivíduos frequentemente afetados por IOs e outras doenças não infecciosas (MORSCH PASSOS *et al.*, 2012; PRESTI *et al.*, 2017). Dentre os problemas respiratórios mais frequentes estão a pneumonia por PPJ, infecções bacterianas e fúngicas, além de sinusite, bronquite e pneumonia adquirida na comunidade (TOUW, 2017). As manifestações mais comuns de PPJ entre pessoas infectadas pelo HIV são o aparecimento subagudo de dispneia progressiva, febre, tosse não produtiva e desconforto torácico que piora dentro de dias a semanas. A hipoxemia, que é a anormalidade laboratorial mais característica, pode variar de leve, moderada a grave (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009).

Algumas evidências apontam o tabagismo como fator de risco para o desenvolvimento de IOs em PVHA, o que implica um árduo trabalho no combate ao fumo nessa população (MORSCH PASSOS *et al.*, 2012). Os pulmões das PVHA são particularmente susceptíveis à interação prejudicial entre os efeitos da inflamação

sistêmica e imunossupressores crônicos do HIV e do tabagismo, intensificando o risco de desenvolvimento de IOs, bem como o câncer de pulmão e as doenças pulmonares obstrutivas (PRESTI *et al.*, 2017; ROSSOUW; ANDERSON; FELDMAN, 2015). As doenças pulmonares associadas ao HIV são decorrentes de múltiplos mecanismos inflamatórios. Replicação do vírus nos LT-CD4 e macrófagos alveolares, alveolite dos LT-CD8, desequilíbrio fisiológico das relação CD4/CD8 pulmonares, depleção e disfunção progressiva dos LT-CD4, desregulação dos macrófagos alveolares e função de resposta imune contra patógenos prejudicada, predispondo o paciente a infecção e dano do parênquima pulmonar (PRESTI *et al.*, 2017).

Os macrófagos alveolares são afetados pela infecção do vírus, mesmo em PVHA com contagem de LT-CD4 normal e sem doença respiratória, contribuindo para altos níveis de infecção crônica e aumento das taxas de enfisema nessa população. O vírus parece alterar a interação entre os macrófagos e os linfócitos T, prejudicando a resposta imune às infecções fúngicas, porém sem afetar a resposta em relação ao *Streptococcus pneumoniae*. A função das células dendríticas pulmonares são significativamente alteradas pelo HIV e as respostas aberrantes induzidas pelo vírus podem ser parcialmente responsáveis pela ativação imunológica crônica e eventual exaustão frequentemente observada nessa população. A coinfeção do HIV e *Mycobacterium tuberculosis* confere um status pro-inflamatório que cria um ambiente favorável à replicação do vírus (STAITIEH; EGEA; GUIDOT, 2016).

Após o surgimento da TARV, as complicações pulmonares não infecciosas, tais como Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão da artéria pulmonar relacionada à infecção por HIV e câncer de pulmão se tornaram mais prevalentes em PVHA. Nelas, a presença de inflamação pulmonar crônica é resultante de diversas causas, incluindo o efeito direto do HIV, da TARV, uso de drogas ilícitas intravenosas, imunodeficiência, IOs e alterações no microbioma pulmonar (PRESTI *et al.*, 2017).

2.6 O MÚSCULO ESQUELÉTICO DAS PVHA

As manifestações musculoesqueléticas são condições médicas bem conhecidas nas PVHA (MONTEIRO *et al.*, 2013) e podem apresentar-se como um amplo espectro clínico-patológico. O repertório compreende a atrofia de miofibra tipo

II na síndrome de caquexia relacionada ao HIV, inflamação na polimiosite do HIV, miosite, várias IOs piogênicas, micobacterianas e parasitárias além de mioglobínúria (SANGLE *et al.*, 2010). Todavia, no sistema musculoesquelético existem alterações, das quais as primeiras anormalidades apresentam-se como infecções ósseas e do tecido mole, destacando-se a polimiosite, cujo principal sintoma é a fraqueza muscular, principalmente nos músculos do tronco, e a artrite, resultante de inflamações articulares, podendo ocorrer comprometimentos musculares, de equilíbrio e limitações funcionais (NOBRE; COSTA; BERNARDES, 2008). O comprometimento da musculatura parece ser consequência da inibição direta da síntese proteica muscular pelas citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a Interleucina-6 sérica (IL-6), que podem estimular a apoptose nos precursores das células musculares, desempenhando papel importante no declínio funcional e na sarcopenia associada ao envelhecimento (CRAWFORD *et al.*, 2013).

Dados emergentes sugerem que a perda de massa, qualidade e função muscular, que estão associadas ao envelhecimento, também podem desenvolver-se em uma idade relativamente mais precoce em PVHA, mesmo entre aqueles com supressão viral e em uso de TARV eficaz (NATSAG *et al.*, 2017). A sarcopenia, que é indicador de fragilidade, é um achado fortemente associado à infecção pelo HIV, mesmo nesses pacientes com infecção controlada, constituindo um componente de risco de queda e fraturas nessa população (PINTO NETO *et al.*, 2016). As complicações secundárias da musculatura esquelética ocorrem frequentemente, com vários padrões de compensação da marcha como resultado da síndrome da neuropatia periférica relacionada ao HIV ou da alteração da biomecânica do pé e do tornozelo devido ao SK (NOBRE; COSTA; BERNARDES, 2008).

Embora alguns autores acreditem que não exista um consenso para avaliar a fragilidade em PVHA (BERNARD, C.; DABIS; REKENEIRE, 2017), estudos concluíram que aqueles que estão em TARV apresentam desempenho fisiológico reduzido e aumento da fragilidade quando comparados com indivíduos não infectados pareados por idade (PAYNE *et al.*, 2014). O conceito de fragilidade, que foi introduzido por geriatras, consiste em uma síndrome formada por pelo menos três dos cinco aspectos principais: perda de peso não intencional, fraqueza muscular periférica (FMP) — como determinado através da FPP —, velocidade de marcha reduzida, baixa

atividade física e exaustão auto relatada. Essa complicação está associada à depressão e aos baixos níveis de atividade (REES *et al.*, 2016) e é comum em pacientes infectados por HIV, podendo ser revertida com o uso de TARV, tratamento de IOs e melhora nos níveis de LT-CD4 (IANAS *et al.*, 2012).

O comprometimento da função física, com surgimento de fragilidade e fraturas em PVHA de meia idade e mais velhas pode ser consequência da infiltração de gordura intramuscular (miosteatose), muitas vezes associada ao envelhecimento, sendo mais pronunciada em homens infectados pelo HIV. Esse aumento do teor de gordura muscular reflete o declínio precoce na qualidade muscular, antes da perda de massa muscular magra e queda no desempenho muscular e na função física, e é correlacionada com fraqueza muscular evidenciada durante teste de FPP (NATSAG *et al.*, 2017).

Notavelmente, a infecção pelo HIV cursa com diferentes tipos de neuropatia periférica, como polineuropatia simétrica distal (PSD), polirradiculopatia ou polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica ou aguda (GIRGIN *et al.*, 2014). Dentre as síndromes músculo esqueléticas descritas em indivíduos infectados pelo HIV, a miopatia é uma das mais frequentes. A principal queixa do paciente é fraqueza nas extremidades inferiores, caracterizada pela dificuldade em levantar da cadeira ou subir escadas, assim como fadiga. Mialgias estão presentes em até metade dos casos, e um exame neurológico revela fraqueza simétrica proximal. Além disso, ela pode ocorrer simultaneamente com complicações do sistema nervoso central e periférico (MANDELL; BENNETT; DOLIND, 2005).

2.7 FRAQUEZA MUSCULAR EM PVHA

O comprometimento de fibras musculares esqueléticas, que pode ocorrer em qualquer estágio da infecção pelo HIV e não está associada a nenhum estágio particular de imunossupressão (FREITAS *et al.*, 2008), é uma das manifestações que pode ser causada pelo próprio vírus ou pode ser resultado do uso de medicação para controle da CV-HIV (NIKHIL; SANTOSH, 2015). Incluem, entre outros, polimiosite (ROEDLING *et al.*, 2004), polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica associada ao HIV (KUME *et al.*, 2012) complicações musculares da TARV, IO,

infiltrações tumorais do músculo esquelético, rabdomiólise e miopatias associadas ao HIV (MADEDDU *et al.*, 2014). Quando essa miopatia está associada à infecção pelo vírus, o achado mais comum é degeneração, fibrose, necrose e fagocitose das fibras musculares associadas a um infiltrado inflamatório variável similar ao visto em casos de polimiosite idiopática. O vírus não parece infectar os miócitos, e organismos oportunistas têm sido detectados apenas em casos excepcionais. As células infiltradas são predominantemente LT-CD8 e macrófagos, e é possível que essas células secretem citocinas pro-inflamatórias que podem danificar as fibras musculares, precipitar a exposição ao antígeno muscular e gerar uma resposta autoimune (MANDELL; BENNETT; DOLIND, 2005).

Some-se a esses fatos o desempenho aeróbio conservado de PVHA fisicamente ativos, embora a fraqueza muscular seja observada em algumas pessoas. Essa redução da força muscular está associada a um poder anaeróbio mais baixo com comprometimento da absorção de oxigênio (RASO *et al.*, 2013). O desempenho da capacidade funcional, avaliada habitualmente pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6), mostra-se reduzido de forma significativa em PVHA quando comparadas a um grupo controle (MBADA *et al.*, 2013). Já aquelas que cursam com deficiência motora apresentam desorganização do trato motor central, que poderia ser uma adaptação a sua deficiência, podendo causar exacerbação da fraqueza muscular inicial, levando ao aumento do risco de quedas e incapacidade nessa população (BERNARD, CHARLOTTE *et al.*, 2013).

Além disso, a fraqueza muscular respiratória, medida pelas pressões respiratórias máximas (PRM), é um achado comum em PVHA, mesmo quando esses pacientes estão clinicamente estáveis (LT-CD4 acima de 200 células/mm³) (JERÔNIMO *et al.*, 2015) e sem história de complicações pulmonares associadas à AIDS. Esse alto percentual de pacientes com declínio da força muscular respiratória parece ser decorrente de múltiplos fatores, e não a um particular (MORSCH PASSOS *et al.*, 2012). PVHA podem apresentar uma diminuição de 20 a 30% na força muscular inspiratória e expiratória, como resultado da ativação do sistema proteolítico ubiquitina-proteossomo, bem como diminuição da l-carnitina, ou deficiência de glutatona (LAGHI; TOBIN, 2003).

2.8 USO DA TARV E SEUS EFEITOS NA MUSCULATURA DE PVHA

Dentre as três classes principais de ARVs – Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos (ITRN), Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos (ITRNN) e IP – alguns podem levar à disfunção endotelial e estresse oxidativo, promovendo resposta inflamatória. A principal característica da classe dos ITRN (Tenofovir e Lamivudina) é a toxicidade mitocondrial, que se manifesta como miopatia, neuropatia, lipodistrofia e acidose láctica. Entretanto, a Lamivudina tem se mostrado com baixa incidência de toxicidade mitocondrial, uma vez que seus metabólitos ativos não estão concentrados nas mitocôndrias (CIRIONI *et al.*, 2013; MARGOLIS *et al.*, 2014).

O aparecimento de sensibilidade muscular proximal e mialgias são sintomas de miopatia associada à TARV. Essas complicações, consequência da toxidade mitocondrial, têm como fatores de risco sexo feminino, gravidez e idade avançada. Quando associada à TARV, é caracterizada pela ausência de sintomas musculares prévios e de outra causa que explique a miopatia, relação temporal entre o aparecimento dos sintomas musculares e o início do tratamento ou mudança da dose da medicação, além da resolução parcial ou total dos sintomas com a retirada da medicação em 3 meses. Caso isso não ocorra, a probabilidade da miopatia ser associada à infecção pelo vírus HIV deve ser considerada (MARGOLIS *et al.*, 2014; NIKHIL; SANTOSH, 2015).

Por outro lado, a neuropatia sensorial periférica associada ao HIV, que frequentemente causa dor moderada a grave nos pés, é uma complicação frequente da infecção pelo vírus e dos ARVs neurotóxicos, como a Estavudina (D4T). Esse comprometimento neurossensorial foi associado ao aumento da idade e altura, fatores que podem ser medidos sem custo adicional antes da prescrição dessa medicação, permitindo que pacientes de maior risco recebam acesso prioritário a medicamentos não-neurotóxicos (WADLEY *et al.*, 2011). Manifesta-se na forma de PSD, polineuropatia desmielinizante inflamatória (PDI), mononeurite múltipla (MM), polirradiculopatia progressiva (PP) e neuropatia autonômica. A PDI é caracterizada por fraqueza progressiva, parestesias e desenvolvimento de perda sensorial leve e arreflexia. Já a PP cursa com fraqueza nos membros inferiores, e a MM é mais

consistente com neuropatias multifocais cranianas e periféricas, como queda do pé ou do punho e fraqueza facial (MARGOLIS *et al.*, 2014).

Além disso, a lipodistrofia resulta no efeito combinado de drogas que predispõe ao acúmulo de gorduras com drogas que predispõe à atrofia de gordura. Está associada à própria infecção do HIV e redução da mtDNA na gordura. Já a acidose láctica, manifestação mais preocupante da toxicidade mitocondrial, tem se apresentado menos frequente à medida que o uso de ITRN mais antigos tem se tornado menos comum. As manifestações clínicas incluem dispneia, mal-estar, dor abdominal, náuseas, vômitos, perda de peso, taquipneia, dispneia, convulsões, alterações no estado mental, disritmias e insuficiência cardíaca, porém a apresentação mais comum é a hiperlactatemia leve. Os ARVs 3TC e TDF apresentam menos risco de desenvolver hiperlactatemia (MARGOLIS *et al.*, 2014).

Dentro desse contexto, a toxicidade do músculo esquelético, definida pela presença de um ou mais dos seguintes parâmetros: elevação de creatinoquinase (CK) isolada e significativa, mas sem sinais ou sintomas, mialgia difusa sem fraqueza, fraqueza muscular proximal, além de rabdomiólise (CALZA *et al.*, 2014), mostrou-se associada ao uso do AZT em pacientes que receberam altas doses cumulativas dessa medicação, sendo reversível com a suspensão de seu uso (MADEDDU *et al.*, 2014). Essa droga também foi associada ao aparecimento de miopatia, onde a biopsia muscular mostrou numerosas fibras vermelhas irregulares e mitocôndrias anormais (MANDELL; BENNETT; DOLIND, 2005).

Da mesma forma, pacientes sob tratamento com RAL podem experimentar esse evento adverso comum, a toxicidade muscular, mas, nesse caso, geralmente é representado por um aumento leve a moderado na concentração de CK, enquanto os sintomas clínicos de miopatia são muito incomuns. Estudos mostram prevalência dessa toxicidade em 23,9% de indivíduos em uso dessa medicação, onde fatores como uso prévio de AZT, níveis mais elevados de CK basal, aumento prévio dos níveis de CK e maior índice de massa corpórea (IMC) foram fortemente associados ao aparecimento desse efeito adverso (CALZA *et al.*, 2014).

Além disso, a Síndrome da fraqueza neuromuscular associada ao HIV, uma síndrome tóxica, clinicamente particular, foi relatada em pacientes do sexo feminino em uso deste ITRN, que cursaram com hiperlactatemia e acidose láctica, associada a

neuropatia axonal, com melhora significativa do quadro após descontinuação do medicamento (VIDAL *et al.*, 2007).

Nesse mesmo contexto, estudos verificaram a associação da fraqueza muscular inspiratória, onde há redução da pressão máxima inspiratória (PImáx), ao uso de AZT. Além disso, concluíram que a redução do LT-CD4 associado ao longo tempo de uso de TARV causaram grande toxicidade nesses pacientes, através de cascatas moleculares que promoveram a atrofia da miofibra do diafragma (JERÔNIMO *et al.*, 2015). Da mesma forma, a fraqueza muscular expiratória (FME), caracterizada por redução da pressão máxima expiratória (PEmáx), foi associada ao uso do TDF, droga ARV usualmente prescrita pelos médicos brasileiros no combate da infecção pelo HIV (MORSCH PASSOS *et al.*, 2012). Essa droga também foi associada ao surgimento da Síndrome de Fanconi e osteomalacia hipofosfatêmica (PÉREZ-RIVERA *et al.*, 2011). Ademais, a inibição da telomerase, enzima essencial para manutenção e restauração dos telômeros, pode ocorrer por infecção com alguns ARVs, como os análogos timidínicos (AZT e D4T) e o TDF, contribuindo para doenças não associadas ao HIV que acometem pacientes sob TARV estável (BRITES, 2016). Um estudo que fez a avaliação respiratória pré-transplante de fígado de PVHA coinfectados com hepatite encontrou redução da PImáx e PEmáx nesses indivíduos, evidenciado que a TARV pode levar a anormalidades relacionadas à toxicidade mitocondrial celular, glicose metabólica e lipodistrofia, promovendo um déficit na atividade muscular nesses pacientes (OLIVEIRA DA SILVA *et al.*, 2014).

Na busca incessante por drogas mais eficazes e menos agressivas, o Brasil substituiu, em janeiro de 2017, o EFZ pelo DTG no esquema de primeira linha para tratamento do HIV/AIDS. Essa nova droga apresenta maior eficácia ao longo do tempo, o que acarreta em menor aparecimento de vírus resistentes ao longo do tratamento, além de ter uma potência muito mais alta e um nível muito baixo de eventos adversos, possibilitando maior qualidade de vida aos pacientes ao longo dos anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Devido ao pouco tempo de uso do DTG, os estudos a respeito dos efeitos adversos dessa droga sobre a musculatura dos indivíduos em tratamento ainda são escassos na literatura, sobretudo no Brasil. Relatos recentes comprovaram o potencial desse medicamento de suprimir efetivamente a CV-HIV nas primeiras quatro semanas de tratamento, reduzindo a infecciosidade, apesar dos efeitos colaterais, como humor deprimido, ansiedade e

distúrbios do sono (TODD *et al.*, 2017). Outro efeito deletério associado ao DTG foi queixa neuropsiquiátrica, sendo causa de interrupção do uso durante o primeiro ano de tratamento (ELZI *et al.*, 2017; HOFFMANN *et al.*, 2017). Também foram observadas elevação no nível de CK, com relato de espasmo muscular ou mialgia em apenas 2% dos indivíduos, dor musculoesquelética em 1% dos pacientes e apenas 1 caso de rabdomiólise em estudo realizado na França (CURTIS *et al.*, 2014), no entanto há estudo mostrando que, apesar da elevação dos níveis de CPK em 13% dos pacientes avaliados, nenhum deles queixou-se de dor muscular (GUBAVU *et al.*, 2016). A respeito disso, uma metanálise recente mostrou que o DTG não apresentou efeito significativo sobre risco de insuficiência cardíaca, Síndrome inflamatória de reconstituição imune e eventos adversos sérios relacionados ao suicídio, porém apresentou risco maior para insônia (HILL *et al.*, 2018). Levando em conta essas observações, pesquisas futuras são necessárias para avaliar o efeito dessa droga sobre a musculatura nessa população.

2.9 QUALIDADE DE VIDA DE PVHA

A TARV reduziu o risco de progressão para AIDS e melhorou a expectativa de vida das pessoas em tratamento. Consequentemente, mais pessoas infectadas pelo HIV estão envelhecendo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b; TEERAANANCHAI *et al.*, 2017). Nesse contexto, a QVRS em PVHA tornou-se um importante indicador do impacto da doença e dos resultados do tratamento (MAFIRAKUREVA *et al.*, 2016).

Estudos mostraram uma forte associação entre a presença de níveis moderados ou graves de ansiedade e sintomas depressivos, menor nível de escolaridade, e uso de polissubstâncias (maconha, cocaína, anfetamina, inalantes, sedativos, alucinógenos e/ou opióides) a baixos escores na QVRS (CASTRO *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.*, 2018; NARVÁEZ BETANCUR *et al.*, 2017). Por outro lado, maior nível de educação, renda maior que um salário mínimo e emprego ou aposentadoria foram associados com melhor QVRS (REIS; SANTOS; GIR, 2012).

Dentro desse contexto, diversos instrumentos foram desenvolvidos e validados para avaliar a qualidade de vida em PVHA (SOÁREZ *et al.*, 2009). Originalmente

escrito na língua inglesa (HOLMES; SHEA, 1999) e validado para a língua portuguesa (SOÁREZ *et al.*, 2009), o questionário HIV/AIDS – *Targeted Quality of Life* (HAT-QoL) demonstrou boas propriedades de medição da QVRS de PVHA em TARV, e com uso potencial ao lado de biomarcadores, no monitoramento dos resultados das intervenções (MAFIRAKUREVA *et al.*, 2016). Entretanto, estudos longitudinais avaliando a QVRS em PVHA em uso de ARVs ainda são escassos na literatura (DUTRA *et al.*, 2019).

3 PERGUNTA CONDUTORA

O esquema de TARV baseado em Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir exerce algum efeito sobre a musculatura respiratória e periférica de PVHA nesse regime de tratamento?

4 HIPÓTESE

O esquema de TARV baseado em Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir exerce um aumento da força muscular respiratória e periférica de PVHA nesse regime de tratamento.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a força muscular respiratória e periférica antes e após o início da TARV combinada com Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a população estudada quanto as variáveis biológicas (sexo, idade e raça), comportamentais (prática de atividade física e tabagismo), estado socioeconômico (escolaridade, vínculo empregatício e rendimento salarial), marcadores laboratoriais (LT-CD4, CD4/CD8, CV-HIV), dados antropométricos (IMC), presença de fraqueza muscular respiratória (inspiratória e expiratória) e periférica;
- Correlacionar os valores de PImáx, PEmáx, FPP, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) com LT-CD4 e CV-HIV;
- Correlacionar fraqueza muscular respiratória (inspiratória e expiratória) e periférica com os marcadores laboratoriais.

5.3 OBJETIVO SECUNDÁRIO

- Comparar qualidade de vida antes e após mais de 50 dias de TARV.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de estudo descritivo, longitudinal e prospectivo de caráter observacional e analítico.

6.2 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO DO ESTUDO

As coletas dos dados foram realizadas no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Laboratório de Pneumologia e Avaliação Funcional do HC/UFPE, ambos na cidade do Recife – Pernambuco, no período entre março de 2018 a maio de 2019.

6.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

6.3.1 Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis para o estudo PVHA com diagnóstico laboratorial de infecção por HIV entre janeiro de 2018 a maio de 2019, “*ART-naive patients*” (que nunca haviam feito TARV).

6.3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo indivíduos de ambos os sexos, idade entre 20 a 50 anos, com diagnóstico laboratorial recente de infecção por HIV.

6.3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos desse estudo indivíduos que apresentaram IOs em atividade, eventos neurológicos, cirúrgicos e manifestação de doenças oportunistas nos últimos três meses e sequelas neurológicas (motoras e cognitivas), TB em atividade ou curada, uma vez que pacientes acometidos por essa enfermidade apresentam redução das forças musculares respiratória e periférica quando comparados a indivíduos sem TB (SKUPIEN *et al.*, 2018). Considerando que há evidências científicas de que os exercícios físicos (aeróbicos e/ou de resistência) não têm efeitos a curto prazo na contagem de LT-CD4 (IBENEME *et al.*, 2019), este não se mostrou um fator de critério para exclusão da nossa pesquisa. Não obstante, aqueles que iniciaram esquema de TARV diferente do Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir foram excluídos da segunda parte do estudo (reavaliação em T1 – após mais de 50 dias de início de tratamento).

6.3.4 Tipo de amostragem

A amostragem do estudo foi não-probabilística por conveniência, formada por PVHA que, no período de coleta dos dados, iniciaram acompanhamento médico no ambulatório de DIP do HC/UFPE, preencheram os critérios de elegibilidade e de inclusão, concordaram em participar do estudo após explanação sobre a pesquisa.

6.3.5 Definição do tamanho amostral

O cálculo amostral foi realizado com base no estudo de Morsch Passos *et al.* (2012), que avaliou a função pulmonar de PVHA atendidas no ambulatório de doenças infecciosas, onde encontrou uma prevalência de 23% de FMI e FME nessa população (MORSCH PASSOS *et al.*, 2012). Levando em conta essas observações, foi utilizado o programa WinPepi (ABRAMSON, 2004) e adotados os seguintes critérios: provável população de 120 pacientes, intervalo de confiança de 95%, totalizando uma amostra mínima de 84 pacientes. Entretanto, a amostra foi pequena devido à baixa média de registro de novos “ARV-naïve patients” no local e período de coleta de dados do estudo (entre 4 e 5 pacientes por mês). Dessa forma, o recrutamento foi realizado

por conveniência e de forma consecutiva e a triagem, por meio de análise dos prontuários no dia anterior à consulta médica. Os pacientes foram identificados pela pesquisadora, juntamente com o enfermeiro responsável pelo ambulatório. No dia da consulta, aqueles que preencheram os critérios de inclusão foram abordados pelo avaliador, que os convidou para participar da pesquisa.

6.4 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

As forças musculares respiratória (PImáx e PEmáx) e periférica (FPP), além da capacidade funcional (DTC6) representam as variáveis dependentes do estudo e os níveis de LT-CD4, CV-HIV e relação CD4/CD8 são as variáveis independentes. Outros dados que devem ser ressaltados são os aspectos relacionados à caracterização da amostra, bem como qualidade de vida conforme descrito na figura 3.

PVHA com contagem de CD4 ≥ 350 cel/mm³ foram classificados como “sem AIDS”, ou seja, apenas portadores do HIV, vírus que causa a doença AIDS. Contagem de CD4 < 350 cel/mm³ e/ou IO foram considerados com doença definidora de AIDS (SCHNEIDER EILEEN *et al.*, 2014). Esses últimos foram divididos em dois subgrupos: imunodepressão moderada (CD4 entre 201 e 349 cel/mm³) e imunodepressão grave (CD4 menor que 200 cel/mm³). A quantidade de CV-HIV foi considerada em cópias/mL. Início tardio do tratamento com ARV refere-se ao início do tratamento com o paciente tendo CD4 < 200 cél/mm³ ou presença de doença definidora de AIDS (PACHECO *et al.*, 2019).

A dinamometria de preensão manual, que mensura a FPP, é provavelmente o método mais comumente utilizado para caracterizar a força muscular humana em geral (BOHANNON *et al.*, 2019). Foram considerados com FMP os homens que obtiveram valor menor que 30 kgf e mulheres menor que 20 kgf (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010; SCHLÜSSEL *et al.*, 2008).

Figura 3 - Descrição e categorização das variáveis do estudo

Variáveis	Tipo de variável	Descrição teórica	Fonte	Categorização das variáveis
PImáx	Dependente	Capacidade de força dos	Manovacuumetria	Contínua

		músculos inspiratórios		0 a 120
				Categórico 0 – Baixa 1 – Normal
PEmáx	Dependente	Capacidade de força dos músculos inspiratórios	Manovacuometria	Contínua 0 a 120
				Categórico 0 – Baixa 1 – Normal
FPP	Dependente	Medida de força voluntária máxima da mão, método mais simples na avaliação da função muscular	Dinamometria	Contínua 0 a 70 kgf
				Categórico 0 – Baixa 1 – Normal
DTC6	Dependente	Distância percorrida no Teste de caminhada de seis minutos, marcador da capacidade funcional	Teste de Caminhada de Seis Minutos	Contínua 0 a ∞
				Categórico 0 – Abaixo da esperada 1 – Esperada
Idade	Independente	Tempo de vida decorrido desde o nascimento até uma determinada data tomada como referência	Documento de identificação	Contínua 20 a 50 anos
Sexo	Independente	Conformação física, orgânica, celular, particular que permite distinguir o homem e a mulher, atribuindo-lhes um papel específico na reprodução	Entrevista/Ficha de identificação	Categórica 1 - Feminino 2 - Masculino

Altura	Independente	Dimensão de um corpo considerado verticalmente, da base ao cimo	Avaliação antropométrica	Contínua 0 a ∞
Peso	Independente	Autoexplicativo	Avaliação antropométrica	Contínua 0 a ∞
IMC	Independente	Peso dividido pela altura ao quadrado	Avaliação antropométrica	Categórica 1 – Baixo peso 2 – Peso adequado 3 – Sobrepeso 4 - Obesidade
Raça	Independente	Divisão tradicional e arbitrária dos grupos humanos, determinada pelo conjunto de caracteres físicos hereditários	Autorreferência	Categórico 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 – Indígena
Estado civil	Independente	Situação de um indivíduo em relação ao matrimônio ou à sociedade conjugal.	Entrevista / Prontuário	Categórico 1 - Solteiro 2 - Casado 3 - Separado 4 – Viúvo 5 – Divorciado
Tabagismo	Independente	Toxicomania caracterizada pela dependência psicológica do consumo de tabaco	Entrevista / Prontuário	Categórico 1 – Sim 2 – Não 3 – ex-tabagista
Renda familiar	Independente	Somatório da renda individual dos moradores do mesmo domicílio.	Entrevista	Categórico 1 - Sem rendimento 2 - Menos de 1SM 3 – 1 a 3 SM

				4 - Mais de 3 SM
Grau de instrução	Independente	Nível de escolaridade que determinado indivíduo possui, indicando as etapas de estudo que foram iniciadas ou concluídas	Entrevista / prontuário	Cateórico 1 - Analfabeto 2- Ensino fundamental incompleto 3 - Ensino fundamental completo 4 - Ensino médio completo 5 - Ensino superior incompleto 6 - Ensino superior completo
Vínculo empregatício	Independente	Fato jurídico que se configura quando alguém (empregado ou empregada) presta serviço a uma outra pessoa, física ou jurídica (empregador ou empregadora), de forma subordinada, pessoal, não-eventual e onerosa	Entrevista	Cateórico 1 - Sim 2 - Não 3- Desempregado 4 - Aposentado
Prática de atividade física	Independente	Atividade física regular (3x por semana)	Entrevista/Ficha de identificação	Cateórica 1 – Sim 2 - Não
HAS	Independente	Pressão de níveis tencionais sistólicos $\geq 140\text{mmHg}$ e/ou diastólicos $\geq 90\text{mmHg}$	Prontuário	Cateórica 1 – Sim 2 - Não
DM	Independente	Doença do metabolismo caracterizada	Prontuário	Cateórica 1 – Sim

		pelo excesso de glicose no sangue e na urina, que surge quando o pâncreas deixa de produzir ou reduz a produção de insulina, ou ainda quando a insulina não é capaz de agir de maneira adequada.		2 - Não
Tempo do diagnóstico de infecção por HIV	Independente	Espaço de tempo entre o primeiro resultado positivo de teste rápido para HIV e a entrevista	Teste rápido / entrevista	Categórica 0 – menos de 6 meses 1 – mais de 6 meses
Presença de AIDS (diagnóstico clínico)	Independente	Doença causada pelo vírus HIV.	Critérios da OMS	Categórico 1 – Sim (CD4 < 350) 2 – Não (CD4 ≥ 350)
Prova de função pulmonar	Independente	Teste fisiológico que mede como um indivíduo inala ou exala volumes de ar em função do tempo	Espirometria	Categórico 0 – Normal 1 – Obstrutivo 2 – Restritivo
LT-CD4	Independente	Células do sistema imunológico (linfócitos) e principal alvo do vírus HIV.	Técnica: Citometria de fluxo / BD Multitest / Facscalibur	Contínuo 0 a ∞
CD4/CD8	Independente	Relação entre os LT-CD4 e LT-CD8	Técnica: Citometria de fluxo / BD Multitest / Facscalibur	Categórico 0 – Baixa (< 1) 1 – Normal (≥ 1)
CV-HIV	Independente	Quantidade de RNA do HIV no sangue	PCR RealTime HIV 1	Contínuo 40 a ∞
				Categórico

				0 – Indetectável (<40) 1 – Detectável (≥40)
Qualidade de vida	Dependente	Instrumento de avaliação da Qualidade de vida relacionada à saúde de PVHA	Questionário de Qualidade de Vida <i>HAT-QoL</i>	Contínua 0 a 100

Fonte: produção dos próprios autores.

A determinação dos valores preditivos das pressões respiratórias máximas (Plmáx e PEmáx, em cmH₂O) foram calculados ajustando sexo e idade, utilizando-se equações propostas em estudo anterior, conforme descrito na figura 4 (NEDER *et al.*, 1999). O limite inferior de cada pressão foi obtido subtraindo-se o valor obtido pela equação de regressão para cálculo das pressões respiratórias máximas do valor obtido na equação de limite inferior (LINF). Os resultados de Plmáx e PEmáx alcançados pelos sujeitos foram considerados normais quando seus valores estiveram dentro dos intervalos dos valores limites inferiores previstos e normais, conforme adotado em estudo realizado por Morsch Passos *et al.* (2012). Dessa forma, foram considerados com FMI e/ou FME os pacientes cujas forças musculares respiratórias máximas não conseguiram atingir o limite inferior ao previsto pela fórmula.

A literatura traz uma grande variabilidade na Plmáx “média” prevista, dependendo dos valores de referência escolhidos. A prevalência de fraqueza muscular respiratória varia amplamente dependendo desses valores de escolha. A predileção pela equação proposta nesse estudo deu-se por ela se mostrar mais intimamente associada a outros marcadores de fraqueza, sendo particularmente útil na seleção de indivíduos para avaliação neuromuscular mais avançada (RODRIGUES *et al.*, 2017).

Figura 4 - Equações de regressão para cálculo das pressões respiratórias máximas, de acordo com o gênero

Plmáx

Homens	Mulheres
155,3 – (0,80 x idade) EPE=17,3	110,4 – (0,49 x idade) EPE=9,1
PE_{máx}	
Homens	Mulheres
165,3 – (0,81 x idade) EPE=15,6	115,6 – (0,61 x idade) EPE=11,2
LINF= 1,645 x EPE	

Fonte: Adaptado de Neder *et al.* (1999).

PI_{máx}, pressão inspiratória máxima; PE_{máx}, pressão expiratória máxima; LINF, limite inferior; EPE, erro padrão de estimativa.

A DTC6 foi calculada com base em fórmulas propostas em estudo anterior, que levam em consideração sexo, altura, idade e peso, conforme figura 5 (ENRIGHT, PAUL L; SHERRILL, 1998) e os resultados foram expressados em metros. Indivíduos que percorreram a distância igual ou superior à esperada, representada pelo valor obtido no cálculo da fórmula supracitada, foram considerados como tendo capacidade funcional satisfatória.

Figura 5 - Equações de regressão para cálculo da distância esperada no Teste de Caminhada de Seis Minutos, de acordo com o gênero

Equações para distância percorrida no Teste de caminhada de seis minutos	
Homens	$(2,11 \times \text{altura}_{\text{cm}}) - (2,29 \times \text{peso}_{\text{kg}}) - (5,78 \times \text{idade}_{\text{anos}}) + 667$
Mulheres	$(7,57 \times \text{altura}_{\text{cm}}) - (5,02 \times \text{idade}_{\text{anos}}) - (1,76 \times \text{peso}_{\text{kg}}) - 309$

Fonte: Adaptado de Enright & Shemill (1998).

O questionário *HAT-QoL* contém 34 itens que avaliam nove domínios de qualidade de vida: função geral (seis itens), satisfação com a vida (quatro itens), preocupações com a saúde (quatro itens), preocupações financeiras (três itens), preocupações com a medicação (cinco itens), aceitação do HIV (dois itens), preocupações com o sigilo (cinco itens), confiança no profissional – médico (três itens) e função sexual (dois itens). O formato da resposta é em escala do tipo Likert de cinco pontos: “todo o tempo”, “a maior parte do tempo”, “parte do tempo”, “pouco tempo” e “nunca”. A subescala é pontuada para que a pontuação final seja transformada em

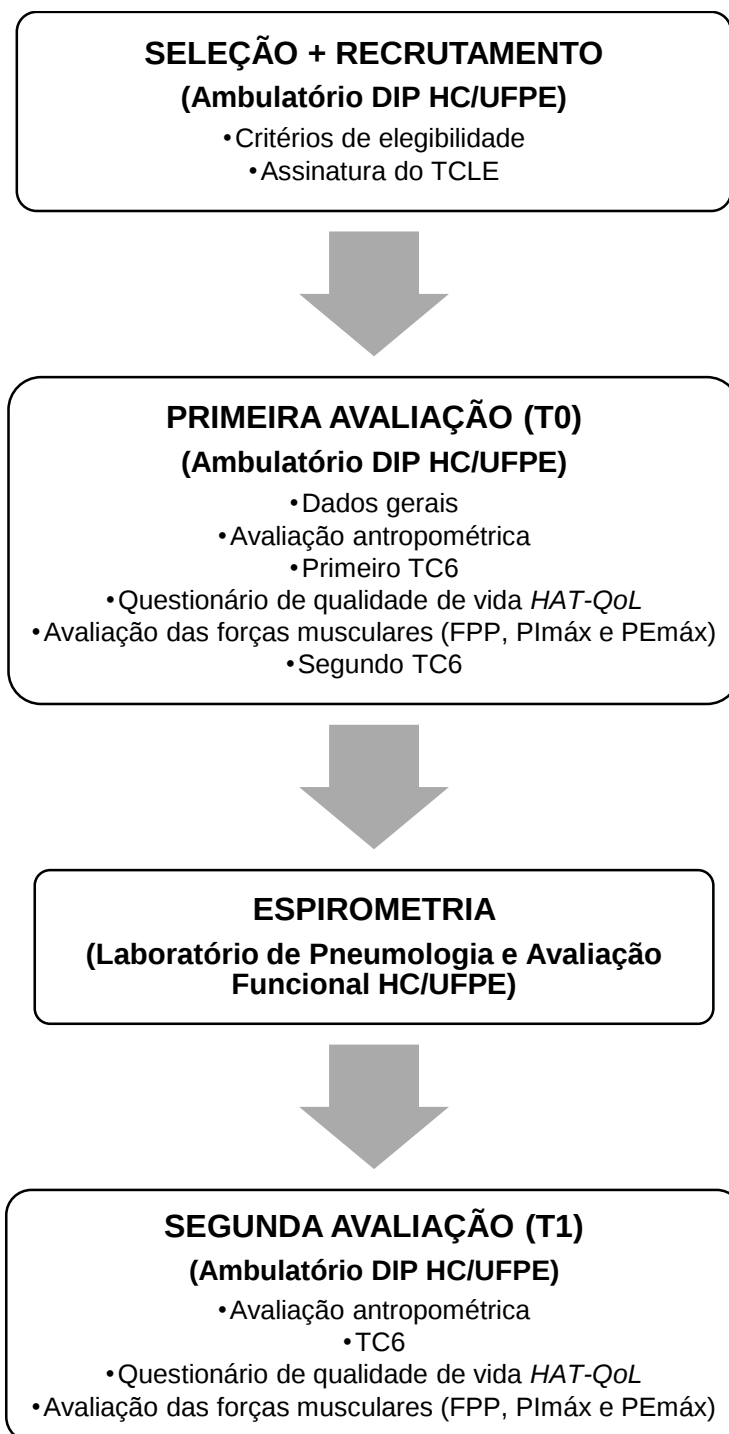
uma escala linear de 0 a 100, onde 0 é a pior pontuação possível e 100 é a melhor pontuação possível. No caso de resposta incompleta para um item em uma dimensão, esse item faltante foi substituído pela média dos valores imputados para os outros itens que estavam completos, conforme orientado pelo manual de pontuação do questionário (HOLMES, 1999).

6.5 ETAPAS E MÉTODOS DE COLETA DE DADOS

Duas pesquisadoras participaram das avaliações dos voluntários: uma realizou o recrutamento e seleção dos pacientes, bem como avaliação das forças musculares respiratória e periférica, capacidade funcional através do TC6 e preenchimento do questionário *HAT-QoL* no ambulatório de DIP HC/UFPE enquanto a outra avaliadora realizou a prova de função pulmonar (espirometria) no Laboratório de Pneumologia e Avaliação Funcional do HC/UFPE. Os pacientes portadores do HIV, atendidos no ambulatório de DIP do HC/UFPE e que não estavam em tratamento foram identificados pela pesquisadora e os que preencheram os critérios de elegibilidade foram esclarecidos sobre a pesquisa e convidados a participar do estudo. Aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Apêndice A**).

As avaliações foram realizadas em dois tempos: T0 (antes do início da TARV) e em T1 (após mais de 50 dias de tratamento), e sempre pela mesma avaliadora, que manteve a sequência de avaliação em todas as etapas. A primeira avaliação (T0) teve duração média de uma hora e a reavaliação (T1) em torno de 30 minutos. A espirometria foi realizada em um terceiro dia, entre T0 e T1, pela por uma segunda pesquisadora, quando possível. A sequência de avaliação está descrita na figura 6.

Figura 6 - Etapas e operacionalização da pesquisa



Fonte: produção dos próprios autores.

DIP: Doenças infecto-parasitárias; HC: Hospital das Clínicas; UFPE: Universidade Federal de Pernambuco; TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido; T0: antes do início da terapia antirretroviral (TARV); TC6: teste de caminhada de seis minutos; *HAT-QoL*: HIV/AIDS – *Targeted Quality of Life*; FPP: força de preensão palmar; PImáx: pressão máxima inspiratória; PEmáx: pressão máxima expiratória; T1: após mais de 50 dias de TARV.

A coleta de dados gerais e de hábitos de vida, bem como as avaliações da capacidade funcional (TC6), força muscular respiratória máxima (PI_{máx} e PE_{máx}) e periférica (FPP), e do preenchimento do questionário *HAT-QoL* foram realizadas em T0. Todas as avaliações foram realizadas após explicação prévia ao paciente, bem como seus riscos e benefícios. Em T0, a realização do TC6 foi escolhido para ser a primeira avaliação, pois o tempo dispendido para realização das demais avaliações subsequentes promoveu o repouso e restabelecimento das funções vitais para realização do segundo teste, necessário devido efeito de aprendizagem, conforme preconizado pela diretriz da ATS (CRAPO *et al.*, 2002). Após essa última avaliação, o paciente foi instruído para realização da prova de função pulmonar, em data previamente marcada pela avaliadora capacitada para realização do exame.

As coletas de exame de sangue contendo LT-CD4, LT-CD8, cálculo da CD4/CD8 e CV-HIV foram realizadas antes do início do tratamento e aproximadamente oito semanas do início da TARV (a fim de confirmar a resposta virológica adequada ao tratamento), conforme PCDT (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b), no laboratório do HC/UFPE, e as amostras sanguíneas foram encaminhados para análise no laboratório da Prefeitura da Cidade do Recife Julião. Os resultados foram disponibilizados na plataforma <<http://laudo.aids.gov.br>> e acessados por profissionais previamente cadastrados.

A espirometria foi realizada sempre pela mesma avaliadora, previamente capacitada para realização do exame, obedecendo aos critérios internacionais da ATS (MILLER *et al.*, 2005). O tempo de duração do exame foi o suficiente para a realização de três manobras reproduzíveis, por no máximo oito tentativas.

A reavaliação em T1 foi procedida da mesma maneira que em T0, exceto pelos dados gerais. Foi realizado neste momento apenas um TC6, uma vez que o paciente já tinha conhecimento de como realizar o teste. Importante ressaltar que todos os procedimentos foram novamente explicados para minimizar algum possível erro de execução. Na reavaliação em T1 o examinador certificou-se de que o paciente estava em TARV combinada de Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir, e de sua adesão ao tratamento. Considerou-se como adesão suficiente a tomada de medicamentos com uma frequência de, pelo menos, 80% para alcançar a supressão viral e sua manutenção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b), através da checagem de dispensação

dos medicamentos na farmácia do HC/UFPE. O paciente que iniciou esquema diferente ao supracitado seria excluído da segunda avaliação.

6.6 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

6.6.1 Coleta de dados gerais

Foram coletados dados de identificação e de contato telefônico, além de presença de registro de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e/ou diabetes melitus (DM). Como hábitos de vida foram registrado tabagismo (em cigarros/dia ou maços/semana, considerando-se que um maço possui 20 cigarros) e prática de atividade física (duração e frequência semanal). A presença de vínculo empregatício também foi registrada e a unidade utilizada para categorizar o rendimento familiar foi salário mínimo (R\$ 954,00 em 2018 e R\$ 998,00 em 2019). O tempo de diagnóstico da doença foi registrado com base na data do primeiro teste HIV positivo (em meses) e a classificação utilizada para diagnóstico de AIDS obedeceu os critérios do Ministério da Saúde, em relação aos LT-CD4 (SCHNEIDER EILEEN *et al.*, 2014).

6.6.2 Medidas antropométricas

A avaliação antropométrica consistiu na avaliação da altura e do peso do voluntário, além de cálculos do IMC, gordura visceral e percentual de gordura corporal e de músculo esquelético.

A altura foi aferida com auxílio de uma balança digital com régua 200 Kg (50/50gr) W-200A LED – Welmy®. Para efetuar a medição, o paciente colocou-se na posição ortostática, sobre a balança, de costas para a régua, 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 cabeça posicionada paralelamente ao solo e o avaliado descalço, inclusive sem meias. A medição foi feita com o indivíduo em apneia inspiratória, de modo a minimizar possíveis alterações na altura. A régua foi colocada sobre a cabeça do voluntário (vértex), a pesquisadora solicitou que o paciente

prendesse a respiração, então segurou a régua próximo ao local da marcação e pediu para o paciente descer da balança, checando posteriormente a altura do mesmo. O valor foi registrado em centímetros (cm).

O peso foi mensurado e a gordura visceral, percentual de massa gorda e de massa magra foram calculados com auxílio de uma balança de bioimpedância OMRON® Modelo HBF-514C, localizada em uma superfície plana, de maneira que o objeto estivesse totalmente apoiado ao solo. Dados pessoais do avaliado (idade, sexo e altura), foram previamente registrados no sistema do aparelho. Foi entregue ao paciente a unidade de exibição (visor) e solicitado que o mesmo segurasse firmemente com as palmas das mãos os eletrodos de aderência. Então o voluntário foi orientado a subir, com os pés descalços, inclusive sem meias, sobre a balança. A pesquisadora certificou-se de que os calcanhares estavam posicionados no eletrodo de calcanhar, distribuindo uniformemente o peso na plataforma de medição. O paciente foi orientado a segurar a unidade de exibição com os braços levemente flexionados, na altura do quadril e a permanecer imóvel até a medição do peso ter sido concluída. Em seguida, o paciente foi orientado a levantar os braços na horizontal com os cotovelos retos para formar um ângulo de 90° em relação ao seu corpo e a segurar a unidade de exibição, permanecendo-se imóvel até que as mensurações fossem realizadas. O IMC (calculado dividindo-se o peso, em kg, pelo quadrado da altura, em metros), percentual de massa gorda, de massa magra e gordura visceral foram calculados pela balança de bioimpedância e registrados na ficha de avaliação (**APÊNDICE B**): peso em quilograma (kg), percentual de massa gorda e de massa magra em percentual (%) e gordura visceral em número absoluto.

6.6.3 Capacidade funcional – Teste de caminhada de seis minutos

O TC6 foi realizado em um corredor de 30 metros de comprimento do HC-PE, seguindo os padrões da ATS (CRAPO *et al.*, 2002), marcados no início e no final com um cone e delimitados a cada metro por fita adesiva vermelha colada ao solo. Foram aferidas a PA (com auxílio de um esfigmomanômetro adulto premium® ML 177 e estetoscópio Littmann-3M®), frequência cardíaca (FC) e Saturação periférica de oxigênio (SpO2) (com oxímetro de dedo portátil Premium Dellamed®) do voluntário, bem como a Escala de Borg (**Anexo B**) em relação a dispneia e cansaço nas pernas,

antes e imediatamente após realização do TC6. Os participantes foram instruídos a andar do início até o fim do corredor, dar a volta ao redor do cone e voltar, quantas vezes fosse possível, o mais rápido que conseguissem, sem correr, no espaço de tempo de seis minutos e foram instruídos a interromper o teste se desenvolvessem dor insuportável nos membros inferiores, taquicardia ou qualquer sintoma de desconforto. No fim do teste, a avaliadora mediu a distância total percorrida. O teste foi realizado duas vezes, com intervalo de tempo de uma hora entre eles, para fins de aprendizado, onde foi considerada a maior distância percorrida entre os dois testes (CRAPO *et al.*, 2002). A distância máxima percorrida foi usada para avaliar a capacidade funcional submáxima e foi escrita em metros (m).

6.6.4 Questionário de qualidade de vida (HIV/AIDS-Targeted Quality of Life Instrument, HAT-QoL)

O questionário *HAT-QoL*, específico para pacientes infectados pelo HIV, é auto aplicável, foi traduzido para o Português e validado no Brasil com adaptação transcultural do mesmo, apresentando excelente confiabilidade. Para responder cada questão, o indivíduo foi conduzido a pensar sobre a sua qualidade de vida nas últimas 4 semanas. Quanto maior o escore, menor o impacto da infecção pelo HIV na QVRS dos indivíduos. Em outras palavras, quanto menor o escore, mais acometida a função, maior a preocupação e menor a satisfação com a vida (MOSER; TRAEBERT, 2011; SOÁREZ *et al.*, 2009).

Para aplicação do instrumento, a avaliadora primeiramente leu as instruções e explicou a forma correta de preenchimento do mesmo, certificando-se de que não haveria nenhuma dúvida de preenchimento por parte do paciente. Em alguns casos em que o avaliado não possuía uma boa compreensão em relação ao instrumento de avaliação, a pesquisadora procedeu a leitura das questões, auxiliando no preenchimento das respostas, bem como realizou a leitura das perguntas para os pacientes analfabetos.

6.6.5 Forças musculares

6.6.5.1 Respiratória – PImáx e PEmáx

A avaliação das forças musculares respiratórias, caracterizadas pelas PImáx e PEmáx, foi realizada através de um método de simples realização, rápida execução, não invasivo e feito de forma volitiva, utilizando o manovacuômetro analógico Murenas® -120/+120cmH₂O, equipamento de baixo custo e portátil, previamente calibrado. As manobras seguiram as recomendações internacionais (BLACK; HYATT, 1969). O manômetro foi equipado com um bocal adaptador contendo um orifício de aproximadamente 2 mm de diâmetro para evitar o aumento da pressão intraoral causado pela contração dos músculos bucinadores, evitando interferência nos resultados. O paciente posicionou-se sentado confortavelmente em uma cadeira, com o tronco em um ângulo de 90° em relação ao quadril e os pés no chão, usando um clipe nasal durante todas as manobras. Ele foi instruído a segurar com sua mão o bocal e a pressioná-lo firmemente contra seus lábios durante a medição da pressão para evitar vazamento perioral. Todos os participantes realizaram ao menos três manobras reproduzíveis, até que três esforços tecnicamente adequados sejam realizados. Para a análise dos dados, o valor mais alto foi registrado, contanto que não excedesse em 10% o segundo valor mais alto.

A PImáx foi determinada em uma inspiração profunda iniciada a partir do volume residual (VR). Os indivíduos foram orientados a realizar um esforço inspiratório máximo a partir do VR após uma expiração máxima. Os valores foram registrados em cmH₂O, sendo computado o maior obtido nas três análises realizadas.

A determinação da PEmáx foi realizada com os indivíduos posicionados da mesma forma anteriormente descrita, onde foram orientados a realizar um esforço expiratório máximo a partir da capacidade pulmonar total (CPT) após uma inspiração máxima. Os valores foram registrados em cmH₂O e foi utilizado o maior obtido nas três análises realizadas.

6.6.5.2 Periférica/Geral – Força de Preensão Palmar (FPP)

Este teste simples e objetivo estima a função do músculo esquelético (SKUPIEN *et al.*, 2018), correlaciona-se com a força das pernas (CRUZ-JENTOFT *et*

al., 2010) e está associada ao desempenho e incapacidade da função física (BERNARD, C.; DABIS; REKENEIRE, 2017) . Para avaliação da FPP foi utilizado o dinamômetro de hidráulico portátil (*New Saehan Squeeze Dynamometer – SH 5008*) - MSD Europe®, que avalia a força muscular da mão e dedos em quilograma força (kgf) até 70 kgs e libras, até 150 libras. O teste foi realizado para medir a força isométrica muscular dos músculos flexores da mão dominante (em Kgf), já que existe uma diferença significativa entre a força do lado dominante e do não dominante (BOHANNON *et al.*, 2019). Os participantes foram posicionados sentados confortavelmente em uma cadeira sem braços, com os pés apoiados no chão e quadril e joelho posicionados a aproximadamente 90° de flexão. O ombro do membro testado aduzido e em rotação neutra, cotovelo em flexão de 90°, antebraço na posição neutra e punho entre 0 e 30° de extensão e entre 0 a 15° de adução. A mão do membro não testado repousado sobre a coxa do mesmo lado, conforme preconizado pela Sociedade Americana de Terapeutas de Mão (ASHT) (SEVERIJNS *et al.*, 2015). Os participantes foram instruídos a manter esse posicionamento durante os testes e foram corrigidos pela pesquisadora sempre que necessário. Acessórios tais como relógios, pulseiras, anéis e braceletes foram removidos do membro superior a ser testado antes do início dos testes. O participante receberam foram orientados a realizar a maior força de preensão palmar após o comando de “Vai”, mantendo a contração isométrica durante seis segundos. Durante o teste, houve estímulo verbal por meio das palavras: força, força... e palmas constantes. Foram realizadas no mínimo três medidas máximas de força de 3 apertos de mão do membro dominante (com intervalo mínimo de um minuto entre cada uma das medidas) e foi considerado o maior valor obtido das aferições.

6.6.6 Função pulmonar – Espirometria

A realização da prova de função pulmonar foi feita segundo os padrões da ATS (MILLER *et al.*, 2005), utilizando um espirômetro digital (espirômetro MicroQuark®, Cosmed – Itália), e teve como base os valores teóricos para a população brasileira definido por estudo anterior realizado com brasileiros (PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007). A avaliação foi realizada com o paciente sentado, com a cabeça mantida em posição neutra, pés sobre o solo, com as narinas ocluídas.

Antes de cada aferição o equipamento foi calibrado com o auxílio de uma seringa de três litros e a avaliadora instruiu o paciente em relação a forma correta de realizar a manobra. O voluntário iniciou a manobra com uma respiração basal, seguida de uma inspiração máxima – solicitada pelo avaliador, a partir da capacidade residual funcional (volume de ar que permanece nos pulmões depois de uma expiração normal) e de uma exalação completa máxima e forçada até o VR, finalizada por outra inspiração máxima. Foram realizadas de três a oito tentativas até obtenção de três curvas aceitáveis e duas reproduzíveis. Os parâmetros avaliados foram: Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e Índice de Tiffeneau (relação entre VEF₁ e CVF). Todas as medidas foram registradas em valores absolutos e em percentuais do predito e a manobra reproduzível com maior valor do VEF₁ foi selecionada (MILLER *et al.*, 2005).

6.6.7 Dados laboratoriais

A amostra para contagem de LT-CD4, LT-CD8, cálculo da relação CD4/CD8, além da CV-HIV foi realizada a partir da coleta de sangue do paciente em jejum no laboratório do HC/UFPE. Foi retirado uma amostra de 20 mL de sangue com auxílio de uma seringa de mesma medida e uma agulha. A técnica utilizada para quantificação de LT-CD4 e LT-CD8 (expressos em células/mm³), bem como cálculo da relação CD4/CD8 foi Citometria de Fluxo/BD Multitest / Facscalibur, realizada no Laboratório Julião da Prefeitura da Cidade do Recife. A quantificação CV-HIV foi realizada através da técnica PCR RealTime HIV 1, realizada no Laboratório Central de Pernambuco (LACEN), e os valores expressos em cópias/mL.

6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A construção do banco de dados deu-se por dupla entrada, a fim de minimizar possíveis erros de digitação e as análises foram realizadas utilizando os *softwares Statistical Package for the Social Science – SPSS* - para Windows versão 22.0 (IBM, Chicago, IL, EUA) e GraphPad Prism® versão 7.00 para Windows.

Foram empregadas técnicas de estatística descritiva (para caracterização da amostra) e inferencial, utilizando testes paramétricos ou não paramétricos para a análise dos dados, a depender de sua distribuição. Foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para normalidade e os resultados apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou mediana com intervalo interquartil (25%–75%), de acordo com sua distribuição, além de valores percentuais.

As comparações categóricas foram realizadas pelo teste exato de Fisher e as variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t ou teste de Wilcoxon. As correlações de Pearson ou Spearman, segundo a normalidade dos dados, foram realizadas para avaliar possíveis associações. O valor $p < 0,05$ foi considerado significativo para todas as análises.

6.8 ASPECTOS ÉTICOS

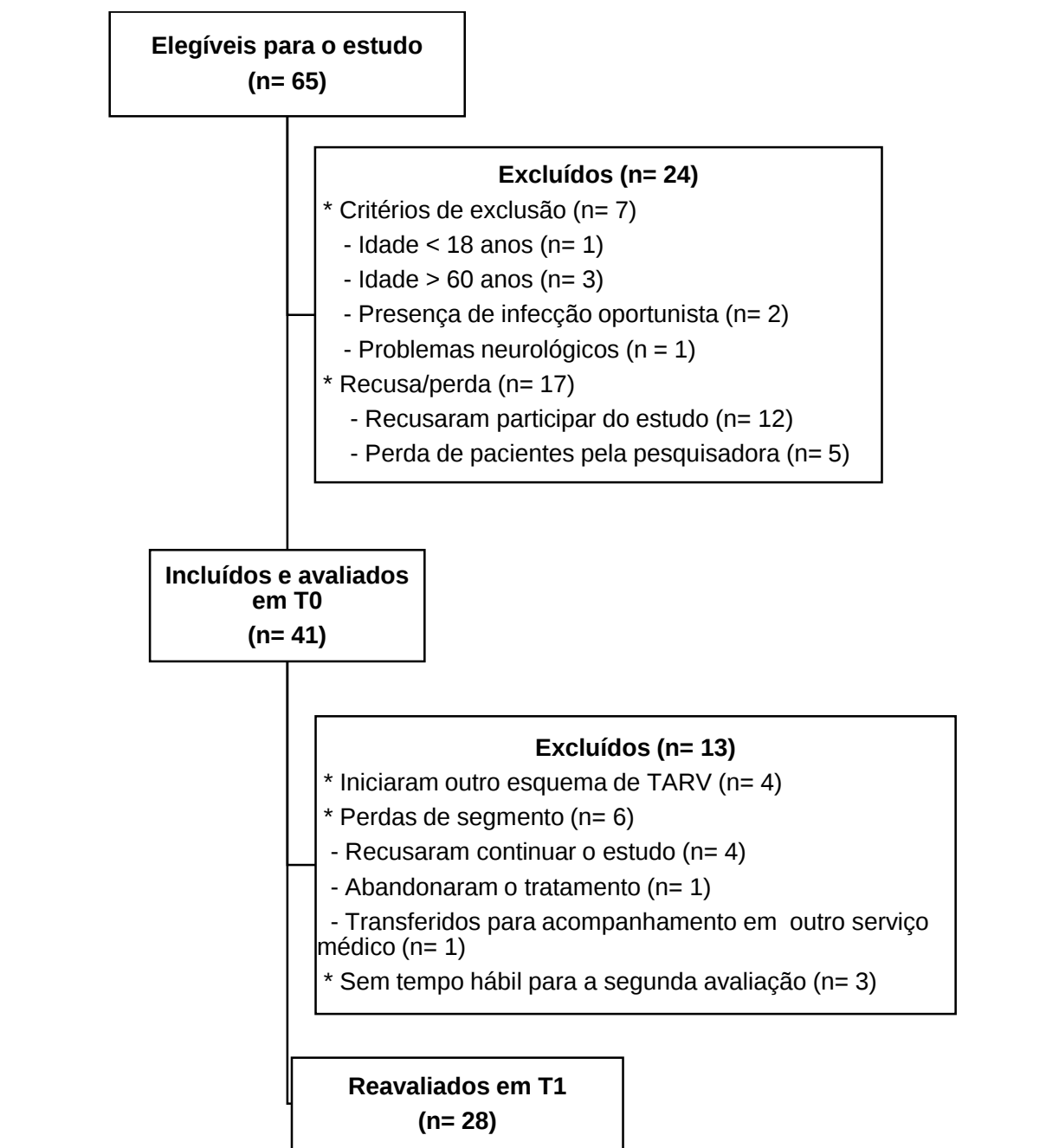
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde (CCS)/UFPE, (Parecer nº 2.419.043) em Dezembro de 2017 (**Anexo A**). O responsável pelo ambulatório de DIP do HC/UFPE, onde foram realizadas as coletas, emitiu uma carta de anuência para realização da pesquisa naquele local (**Anexo C**), bem como o responsável pelo Laboratório de Pneumologia e Avaliação Funcional do HC/UFPE, que deu o consentimento de forma verbal, após apresentação do projeto pela pesquisadora que coletava os dados no ambulatório da DIP. Os pacientes assinaram o TCLE, conforme a Resolução 466/12 (**Apêndice A**). Todos os procedimentos e armazenamento de dados foram realizados conforme a Resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

7 RESULTADOS

7.1 SEGUIMENTO DOS PACIENTES

O fluxograma do seguimento dos pacientes está representado na figura 7. Houve uma perda de 36,6% de pacientes durante o seguimento do estudo.

Figura 7 - Seguimento dos pacientes



Fonte: produção dos próprios autores

T0: antes do início do tratamento com terapia antirretroviral (TARV); T1: após mais de 50 dias de TARV.

7.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram avaliados em T0 um total de 41 pacientes, com média de idade de 31,6 $\pm$ 6,5 anos, sendo 80,5% do sexo masculino. Apenas 29,3% tinham grau de instrução

de ensino superior, quase 30% dos participantes estavam desempregados e mais de 22% tinham renda familiar menor que três salários mínimos. As características biológicas e sócio-econômicas da amostra estão expressas na tabela 1.

Tabela 1 - Características biológicas e sócio-econômicas de 41 “ARV-naive patients” pessoas vivendo com HIV/AIDS

Variáveis	TOTAL n = 41
Idade (anos) Média $\pm$ DP	31,6 ($\pm$ 6,5)
Sexo n (%)	
Masculino	33 (80,5%)
Feminino	8 (19,5%)
Raça n (%)	
Branca	6 (14,6%)
Preta/Parda	35 (85,4%)
Escolaridade n (%)	
Analfabeto	2 (4,9%)
Fundamental incompleto	6 (14,6%)
Fundamental completo	7 (17,1%)
Ensino Médio completo	14 (34,1%)
Ensino Superior incompleto	5 (12,2%)
Ensino Superior completo	7 (17,1%)
Vínculo Empregatício n (%)	
Sim	13 (31,7%)
Não	16 (39%)
Desempregado	12 (29,3%)
Rendimento salarial familiar n (%)	
Menos de 1 salário mínimo	9 (22%)
De 1 a 3 salários mínimos	21 (51,2%)
Mais de 3 salários mínimos	11 (26,8%)

Os valores (exceto idade) estão expressos como frequência (%)

Em relação à prática de atividade física regular 76% dos pacientes relataram sedentarismo, 39% estavam com excesso de peso e 15% com HAS controlada, além da maioria negar o hábito do tabagismo. Os pacientes que foram reavaliados relataram não terem mudado hábitos como prática de atividade física e tabagismo (tabela 2). Dos 41 pacientes avaliados, 24 realizaram Esporimetria, contudo um não conseguiu reproduzir curvas aceitáveis e reprodutíveis, mesmo após oito tentativas, não tendo, assim, seu exame registrado para análise. Foi encontrado distúrbio respiratório em um paciente, através da análise do Índice de Tiffeneau, classificando-o com distúrbio obstrutivo leve.

Tabela 2 - Características clínicas, antropométricas, estilo de vida, presença de comorbidades, função pulmonar, forças musculares e capacidade funcional de 41 “ARV-naive patients” infectados por HIV

Variáveis	TOTAL n = 41
IMC kg/m^2	
Baixo peso	2 (4,9%)
Peso adequado	23 (56,1%)
Sobrepeso	9 (22%)
Obesidade	7 (17%)
Prática de atividade física	
Sim	10 (24,4%)
Não	31 (75,6%)
Tabagismo	
Sim	15 (36,6%)
Não	21 (52,2%)
Ex-tabagista	5 (11,2%)
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	
Sim	6 (14,6%)
Não	35 (85,5%)
Diabetes melitus (DM)	
Sim	1 (2,4%)
Não	40 (97,6%)
Tempo de diagnóstico de infecção do HIV na realização da primeira avaliação	
Menos de 6 meses	34 (82,3%)
6 meses ou mais	7 (17,7%)
PVHA	
Com AIDS	16 (39%)
Sem AIDS	25 (61%)
Função Pulmonar (*)	
CVF	4,7 ($\pm$ 0,5)
CVF (%)	100,5 ($\pm$ 8,9)
VEF ₁	3,8 ($\pm$ 0,5)
VEF ₁ (%)	100,1 ($\pm$ 8,9)
VEF ₁ /CVF	84,3 ($\pm$ 5)
VEF ₁ /CVF (%)	103,5 ($\pm$ 5,9)
Forças musculares	
PI _{máx} cmH_2O	120 (100-120)
PE _{máx} cmH_2O	120 (106-120)
FPP Kgf	16 (12,75-19)
Capacidade funcional - DTC6 metros	585 (526,5-644)

Os valores estão expressos como frequência (%), média ($\pm$ desvio padrão) ou mediana (valor interquartil 25%-75%). HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica (diagnóstico relatado pelo indivíduo); DM: Diabetes Mellitus (diagnóstico relatado pelo indivíduo); PVHA: Pessoas Vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS); CVF: Capacidade vital forçada; CVF (%): percentual da CVF prevista; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁(%): percentual da VEF₁ prevista; VEF₁/CVF: Índice de Tiffeneau; VEF₁/CVF (%): percentual do VEF₁/CVF previsto. PI_{máx},

Pressão inspiratória máxima; PEmáx: Pressão expiratória máxima; FPP: força de preensão palmar. (*) Dados avaliados de 22 pacientes

7.3 MARCADORES LABORATORIAIS

Informações sobre o estado imunológico pré-TARV (resultado laboratorial de LT-CD4, CT-CD8 e CV-HIV) estavam disponíveis para 37 (90,2%) dos pacientes, que apresentaram média de CD4 $462,9 \pm 230,8$ céls/mm³ e CV-HIV mínima de 104 e máxima de 1999822 cópias/mL. Dos pacientes com doença definidora de AIDS, sete (43,8%) apresentavam imunodepressão moderada (CD4 entre 201 e 349 céls/mm³) e nove (56,2%), grave (CD4 menor que 200 cópias/mm³). Todos os pacientes apresentavam relação CD4/CD8 abaixo do normal (menor que um) e CV detectável, onde nove (22%) estavam com alta CV-HIV (acima de 100.000 cópias/mL). Um total de nove pacientes (21,9%) tiveram início tardio do tratamento com ARVs.

Dos 28 pacientes reavaliados em T1, seis (21,4%) não apresentavam resultados de LT-CD4 e/ou CV-HIV. Após mais de 50 dias de TARV, três (10,7%) cursaram com melhora da resposta imunológica (relação CD4/CD8 maior que um) e 18 (64,3%) dos pacientes apresentaram supressão viral máxima (CV-HIV indetectável).

7.4 FORÇA MUSCULAR E CAPACIDADE FUNCIONAL

Do total da amostra avaliada em T0, um paciente não apresentou redução da FPP e dois percorreram a DTC6 prevista. Houve correlação positiva entre LT-CD4 e FPP ($p = 0,027$) e uma correlação negativa entre FPP e CV-HIV ($p = 0,046$) conforme descritos na tabela 3.

Tabela 3 - Correlação entre nível de CD4 e CV-HIV com forças musculares respiratória (inspiratória e expiratória), periférica e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em 41 “ARV-naïve patients” pessoas vivendo com HIV/AIDS

VARIÁVEIS	LT-CD4	CV-HIV
-----------	--------	--------

	r	p-valor*	r	p-valor*
PI _{máx}	-0,54	0,739	-0,173	0,293
PE _{máx}	0,292	0,064	-0,326	0,050
FPP	0,346	0,027	-0,321	0,046
DTC6	0,68	0,673	-0,057	0,732

*Correlação de Spearman. Os valores em negrito denotam diferença estatística. CV-HIV: Carga viral do vírus da imunodeficiência humana; PI_{máx}: Pressão inspiratória máxima; PE_{máx}: Pressão expiratória máxima; FPP: Força de preensão palmar; DTC6: Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

Antes do início do tratamento para supressão viral, 40 (97,6%) dos pacientes apresentavam fraqueza muscular periférica e 13 (31,7%) tinham PI_{máx} e/ou PE_{máx} abaixo do valor esperado. Ao serem estratificados em relação à presença de fraqueza muscular respiratória (inspiratória e expiratória) não houve correlação significativa com LT-CD4, LT-CD8, relação CD4/CD8 e CV-HIV, conforme analisado nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Relação entre dados laboratoriais (contagem de CD4, CD8, CD4/CD8, CV do HIV) e Fraqueza muscular inspiratória em 41 “ARV-naïve patients” pessoas vivendo com HIV/AIDS

VARIÁVEIS	TOTAL	Fraqueza Muscular Inspiratória		
		SIM	NÃO	p-valor*
CD4	462,9 ± 230,8	522,9 ± 308,5	448,4 ± 283,4	0,548
CD8**	119,2 ± 563,1	912,5 ± 633,4	1273,1 ± 699,5	0,187
CD4/CD8**	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,373
CV-HIV***	172062,9 ±	387996	124827,5 ±	0,384
	219876,9	± 309428,9	309428,9	

*Teste t. Variáveis estão expressas como média ± desvio padrão; LT-CD4 e LT-CD8 expressas em células/mm³ de sangue; CV-HIV expressa em cópias/mL de sangue. **análise realizada com 38 indivíduos; ***análise realizada com 40 indivíduos. PVHA: Pessoas vivendo com HIV/AIDS; TARV: Terapia antirretroviral; CV-HIV: Carga viral do vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 5 - Relação entre dados laboratoriais (contagem de CD4, CD8, CD4/CD8, CV-HIV e fraqueza muscular expiratória em 41 “ARV-naïve patients” pessoas vivendo com HIV/AIDS

VARIÁVEIS	TOTAL	Fraqueza Muscular Expiratória		
		SIM	NÃO	p-valor*

CD4	462,9 ± 230,8	423,3 ± 321,8	475,7 ± 278,1	0,651
CD8**	119,2 ± 563,1	942,7 ± 557,2	1288,1 ± 723,8	0,137
CD4/CD8**	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,775
CV-HIV***	172062,9 ± 219876,9	105520,2 ± 158300	192025,7 ± 467181,5	0,394

*Teste t; Notas: Variáveis contínuas expressas como média ± desvio padrão; LT-CD4 e LT-CD8 expressos em células/mm³ de sangue; CV-HIV expressa em cópias/mL de sangue. **análise realizada com 38 indivíduos; ***análise realizada com 40 indivíduos; PVHA, pessoas vivendo com HIV/AIDS; TARV, terapia antirretroviral; CV-HIV, Carga viral do HIV.

Quando as forças musculares respiratória e periférica foram comparadas antes e após mais de 50 dias de tratamento com TARV, houve aumento tanto da PImáx ($p = 0,0176$) quanto da FPP ($p = 0,0018$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Forças musculares inspiratória e expiratória, força muscular periférica e capacidade funcional em 28 pessoas vivendo com HIV/AIDS avaliados antes e após mais de 50 dias de TARV

VARIÁVEIS	Tempo de tratamento com TARV		
	T0 (n= 41)	T1 (n= 28)	p-valor*
PImáx Md (25-75%)	120 (100-120)	120 (120-120)	0,0176
PEmáx Md (25-75%)	120 (106-120)	120 (108-120)	0,9336
FPP	16 (12,75-19)	18 (15-20,25)	0,0018
DTC6	585 (526,5-644)	600 (547,8-655,5)	0,8957

*Teste de Wilcoxon; Os valores estão expressos como mediana (valor interquartil 25%-75%). Valores em negrito denotam diferença estatística. PVHA, Pessoas vivendo com HIV/AIDS; TARV. Terapia antirretroviral; T0, antes do início da TARV; T1, mais de 50 dias de TARV; PImáx, pressão inspiratória máxima; PEmáx, pressão expiratória máxima; FPP, Força de preensão palmar; DTC6, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos

7.5 QUALIDADE DE VIDA

Os pacientes mostraram baixo escore em algumas áreas do questionário de qualidade de vida, sobretudo nos domínios “Preocupação com sigilo”, “Preocupação com a saúde”, “Aceitação do HIV”, “Preocupações financeiras” e “Satisfação com a

vida”. Os domínios “Preocupação com as medicações para o HIV” e “Confiança profissional” não obtiveram resposta na primeira avaliação, uma vez que os participantes ainda não estavam em tratamento e não tinham tido contato com o médico no momento da avaliação, respectivamente. Houve efeito teto para todos os domínios em ambas as avaliações (T0 e T1). Já o efeito chão foi observado nos domínios “Contentamento com a vida”, “Preocupação com a Saúde” e “Função sexual” em T0, “Preocupações com a medicação para o HIV”, “Confiança no profissional” em T1 e “Preocupações financeiras”, “Aceitação do HIV” e “Preocupação com o sigilo” em ambas as avaliações. Não foram observados esses efeitos no domínio “Estado e função geral” em nenhuma das avaliações.

Quando comparou-se a qualidade de vida antes e após início do tratamento, baseada nos scores obtidos, houve uma melhora em relação aos domínios “Satisfação com a vida” ($p = 0,035$) e “Preocupação com a saúde” ($p = 0,013$), conforme representado na tabela 8.

Tabela 7 - Escores comparativos da versão do HIV/AIDS Targeted Quality of Life Instrument (HIV-QoL) antes do início do tratamento (T0) e após início do tratamento (T1)

Domínios	T0	T1	p-valor
Estado e Função Geral	87,5 (68,7-97,9)	87,5 (75-95,8)	0,583*
Satisfação com a vida	65,5 ± 27,5	78 ± 17,2	0,035**
Preocupação com a Saúde	62,5 (34,4-87,5)	75 (53,1-90,6)	0,013**
Preocupações financeiras	66,7 (29,2-91,7)	66,7 (37,5-83,3)	0,935*
Preocupações com a medicação	N/A	81,3 ± 90	-
Aceitação do HIV	58,4 (12,5-100)	60,5 (31,3-100)	0,451*
Preocupação com o Sigilo	38,2 ± 29	41,8 ± 30,6	0,637**
Confiança no profissional	N/A	66,3 ± 75	—
Função sexual	73,3 (62,5-100)	87 68,75-100)	0,054*

* Wilcoxon; ** Teste T pareado. Os valores estão expressos como frequência (%), média (± desvio padrão) ou mediana (valor interquartil 25%-75). Valores em negrito denotam diferença estatística. T0: antes do início da TARV; T1: após mais de 50 dias de TARV; N/A: não avaliado.

8 DISCUSSÃO

É possível que esta seja a primeira tentativa de avaliar o efeito do regime ARV baseado em TDF/3TC/DTG sobre a força muscular respiratória e periférica de PVHA em tratamento contra a infecção do HIV.

A amostra avaliada foi composta por 80,5% de homens, percentual acima daquele reportado pelo último boletim epidemiológico sobre HIV/AIDS divulgado pelo Ministério da Saúde, com dados referentes ao período de 2017 a junho de 2018, onde mostrou novos casos de infecção pelo HIV de 68,6% no sexo masculino. No que se refere à escolaridade, 65,9% dos avaliados tinham estudado até o fim do ensino médio, valor também acima dos 27,5% relatados no mesmo boletim, que ressaltou a grande dificuldade de avaliação desse item devido ao elevado percentual de casos ignorados, 25,6%. Em relação à raça/cor de pele autodeclarada, 85,4% foram de pretos/pardos, contrariando os 52,9% do boletim supracitado. Além disso, o Brasil vem apresentando uma redução, desde 2013, no número anual de casos de AIDS, entretanto, as regiões Norte e Nordeste apresentaram tendência de crescimento na detecção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a) e em nosso estudo detectamos a frequência de 39% de casos.

A maior parte da nossa amostra relatou sedentarismo, e aqueles praticantes de atividade física mantiveram suas atividades durante o período entre T0 e T1, portanto, esse fator não deve ter influenciado os resultados encontrados no nosso estudo. Aqueles fisicamente ativos apresentaram melhores escores de força muscular quando comparados aos sedentários. Uma explicação razoável para a associação entre FPP e inflamação é que a massa muscular é um preditor de maior FPP e aqueles que praticam exercício regular tendem a ter maior massa muscular (SMITH; YANG; HAMER, 2019). Outrossim, apenas 39% dos avaliados estavam com sobrepeso. Vale a pena considerar que, embora não tenha sido avaliado no presente estudo a associação entre IMC e força muscular, as alterações da gordura corporal em PVHA estão associadas ao aumento da inflamação sistêmica e aumento da mortalidade (CRAWFORD *et al.*, 2013).

É sabido a alta prevalência de tabagismo entre PVHA quando comparada à população geral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b). Nossa amostra foi composta

47,8% tabagistas e/ou ex-tabagistas, embora tenha sido registrado presença de desordem respiratória em apenas um (4,3%) dos pacientes submetidos à prova de função pulmonar. Dados emergentes sugerem que há uma prevalência de 34% de alterações respiratórias em PVHA na era pré-TARV (LÉDO *et al.*, 2018), embora não tenhamos identificado essa relação em nosso conjunto de dados. Acreditamos que o tamanho pequeno da nossa amostra possa não ter representado a realidade. Por outro lado, acredita-se que o momento do início da TARV não tenha efeito importante a curto prazo na taxa de declínio da função pulmonar em indivíduos HIV-positivos com LT-CD4 acima de 500 células/mm³ e “ARV-naive patients” (KUNISAKI *et al.*, 2016).

Nossos resultados evidenciaram que quase 80% dos pacientes iniciaram o tratamento dentro de seis meses após diagnóstico de infecção pelo HIV. A respeito disso, “ARV-naive patients” infectados pelo HIV são a principal fonte de vírus resistentes aos medicamentos em países desenvolvidos. Além disso, análises filogenéticas sugeriram que a proliferação de células infectadas antes do início da TARV seria a principal responsável pela viremia residual (BANDERA *et al.*, 2019). Essa replicação viral sustentada promove uma resposta imune/inflamatória que não pode ser revertida após um certo ponto. Tendo em vista a relação entre inflamação e o declínio do desempenho funcional em PVHA, independente da idade (CRAWFORD *et al.*, 2013), o início do tratamento com ARV antes de atingir esse ponto pode prevenir o estado de inflamação persistente e ativação imune, através da diminuição da ativação de LT-CD8 e monócitos – macrófagos, suportando a hipótese de que a ativação dessas células poderia ser revertida para níveis normais com ARTs precoce (BELTRAN *et al.*, 2015), evitando, assim, a perda de funcionalidade nessa população.

Além disso, os estudos supracitados corroboram com os achados encontrados na população africana infectada pelo HIV, os quais sugerem que a infecção pelo vírus, por si só, não exerce efeitos adversos na PFF, mas sim os efeitos do HIV não tratado e da inflamação sistêmica, que leva à perda acelerada de massa magra e aos desequilíbrios metabólicos, levando a redução de FPP, acelerando, assim, o processo de fragilidade (FILTEAU *et al.*, 2017). Não menos importante, a normatização do estado imunológico das PVHA também é um desfecho favorável do tratamento contra HIV/AIDS. Um aumento da contagem do LT-CD4 para 500 células/mm³ ou superior, na vigência de TARV, é normalmente considerado como recuperação imune ideal. Já é comprovado que o adiamento do início da TARV após mais de 12 meses da data

estimada de seroconversão (passagem da primeira fase da infecção por HIV para a segunda, a fase de latência), diminui a probabilidade de restaurar a saúde imunológica em indivíduos infectados pelo HIV-1 (OKULICZ *et al.*, 2015; SUN *et al.*, 2017).

Dos pacientes que foram avaliados antes do início da TARV, 22% estavam com alta CV-HIV (acima de 100.000 cópias/mL), frequência abaixo da encontrada em estudo anterior (38,8%) sobre as características e os fatores associados ao início tardio da TARV em pacientes não tratados com HIV (PACHECO *et al.*, 2019). No presente estudo, 21,9% dos participantes tiveram início tardio de TARV, fator este que foi previamente associado ao gênero feminino, baixo nível educacional, à orientação sexual, à alta CV-HIV basal, local de residência fora da área metropolitana e à infecção concomitante pelo vírus da hepatite B (PACHECO *et al.*, 2019). O diagnóstico do HIV em estágios mais avançados, a fragilidade da vinculação, retenção e adesão ao tratamento, além da dificuldade de acesso ao serviço são algumas das graves complicações que contribuem para os altos índices de morbimortalidade da doença (SECRETARIA EXECUTIVA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - GOVERNO DO ESTADO DE PERNAMBUCO, 2018). Tais associações não foram analisadas no nosso estudo, uma vez não estava entre nossos objetivos.

A avaliação da FPP tem se mostrado uma ferramenta útil na avaliação da função muscular da população em geral e, principalmente, dos pacientes hospitalizados, devido à possibilidade de detecção precoce do comprometimento da função em indivíduos que apresentam valores antropométricos normais (SCHLÜSSEL *et al.*, 2008). Além de correlacionar-se bem com as medidas da função muscular, como a extensão do joelho e o pico do volume expiratório forçado (RUSSELL, 2015) é capaz de prever tanto a morte como doença de causas vasculares (LEONG *et al.*, 2015). Dentro desse contexto, valer a pena ressaltar os resultados alarmantes do nosso estudo, onde 97,6% das PVHA apresentaram fraqueza muscular periférica antes do início da TARV, contrastando com os 15,4% encontrados no primeiro estudo realizado no Nordeste brasileiro avaliando o perfil funcional de PVHA antes do tratamento (LÉDO *et al.*, 2018). Apesar de terem registrado valores da CV-HIV dos indivíduos avaliados, não houve descrição dessa variável nos resultados, apenas do CD4 (403 ± 284 cel/mm³), valor abaixo do registrado em nosso estudo ($462,9 \pm 230,8$ cél/mm³). Dessa forma, acreditamos que a frequência elevada de FPP abaixo do valor predito encontrada em nosso estudo esteja relacionado à alta viremia da nossa

população ($172062,9 \pm 219876,9$ cópias/mL), configurando status inflamatório sistêmico, conclusão esta que vai ao encontro da obtida no estudo supracitado, sugerindo que a infecção pelo HIV desempenha um papel na promoção de fraqueza muscular periférica em pacientes não tratados. Outrossim, convém considerar que homens e mulheres podem reagir diferentemente à infecção pelo HIV e ao uso da TARV, logo, as mulheres podem apresentar menor força muscular do que os homens (SANTOS *et al.*, 2019), conforme encontrado em estudo anterior (LÉDO *et al.*, 2018). Nossas análises não foram estratificadas por gênero, já que apenas 19,5% da nossa amostra foi composta por mulheres.

Dados obtidos em estudo realizado em um ambulatório público que oferece tratamento de referência para HIV/AIDS na Bahia constataram alta prevalência de baixa FPP relativa ($FPP_{kg}/peso_{kg}$), associada com o aumento da circunferência da cintura, um indicador antropométrico de risco cardiometabólico (SANTOS *et al.*, 2019). Nós não avaliamos essa variável, uma vez que este estudo não foi projetado para avaliar o risco cardiometabólico.

Alguns autores acreditam que em PVHA podem ocorrer anormalidades bioquímicas sistêmicas, resultando em disfunção muscular inspiratória, com fraqueza dessa musculatura (JERÔNIMO *et al.*, 2015). A avaliação inicial do nosso estudo verificou que 31,7% dos pacientes apresentavam FMI e/ou FME, com valores de $PI_{máx}$ e $PE_{máx}$ abaixo do esperado, respectivamente. A $PE_{máx}$ está intrinsecamente ligada à capacidade dos músculos respiratórios, e valores reduzidos dessa pressão inferem várias condições físicas e pulmonares, incluindo distúrbios neuromusculares (MORSCH PASSOS *et al.*, 2012).

Haja vista que resultados de estudos anteriores indicaram que medidas de FPP não seriam um substituto adequado para testes de desempenho funcional em PVHA com quadro clínico bem controlado (RICHERT *et al.*, 2014), procedemos a avaliação do TC6 a fim de obtermos dados mais robustos em relação a capacidade funcional dessa população. Na avaliação realizada antes do início do tratamento contra infecção, 95,12% dos avaliados não alcançaram a DTC6 prevista, corroborando com um estudo realizado em “ARV-naïve patients”, que também verificou valores de DTC6 abaixo do esperado em ambos os gêneros (LÉDO *et al.*, 2018). Nossos resultados também apoiam os obtidos em estudo realizado com PVHA, que observou uma influência do LT-CD4 menor que 200 células/mm³ sobre força muscular inspiratória e

DCT6 (JERÔNIMO *et al.*, 2015). Assim como esses autores, concordamos que isso ocorra em decorrência da infecção pelo HIV, pois os pacientes do nosso estudo apresentavam alta viremia no momento da primeira avaliação, sendo o HIV por si só capaz de exercer uma influência negativa sobre a capacidade funcional nesses indivíduos. É também digno de nota que a alta frequência de FMP pode explicar o não cumprimento da DTC6, uma vez que a redução da força muscular pode contribuir para a sensação de fadiga e para a limitação funcional (SKUPIEN *et al.*, 2018).

Das PVHA avaliadas em T0, 61% não encontravam-se com imunodepressão, ou seja, estavam com CD4 acima de 350 cópias/mm³, e isso mostrou uma correlação positiva com a FPP. Sendo assim, pacientes sem comprometimento do sistema imunológico apresentaram maiores valores de FPP. Esses achados contrariaram àqueles encontrados no subestudo do *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS), uma coorte americana que avaliou durante 30 anos (1994 a 2014) uma grande população de homens gays e bissexuais infectados pelo HIV, onde não foi encontrada associação entre a FPP e a Nadir de CD4 (menor valor de CD4 registrado pelo paciente) ou LT-CD4 atual (CRAWFORD *et al.*, 2013). Adicionalmente, outro estudo realizado na África também não encontrou efeitos independentes entre LT-CD4 e FPP em análises realizadas transversalmente (FILTEAU *et al.*, 2017). Por outro lado, considerando que um estudo anterior encontrou concentrações de Proteína Induzida por Interferon gama 10 (IP-10), um biomarcador de ativação imune, associada com níveis de LT-CD4 baixo (MHANDIRE *et al.*, 2017), sugerimos que os melhores valores de FPP encontrados nos pacientes com LT-CD4 mais altos seria devido ao menor status inflamatório nesses doentes. No entanto, devido à ausência de coleta de marcadores de inflamação no momento das avaliações, não podemos concluir a existência dessa associação.

Os valores de FPP obtidos na avaliação antes do início da TARV mostraram uma correlação negativa com a CV-HIV. Dessa forma, valores mais baixos de FPP correlacionaram-se a níveis elevados de CV-HIV. Levando em conta essas observações, hipotetizamos que essa redução de FPP estaria associada ao status inflamatório provocado pela alta viremia. Essa hipótese é sustentada por estudo anterior, que encontrou uma relação entre concentrações de IP-10 com CV-HIV elevada, sugerindo, inclusive, que esse biomarcador pode estar associado à patogênese do HIV e depleção imune (MHANDIRE *et al.*, 2017). Além disso, nossos

resultados também corroboram com os encontrados no subestudo MACS, sugerindo que a maior exposição cumulativa à CV-HIV parece ser um fator importante no declínio da FPP, e ressalta ainda a importância do início precoce da TARV (SCHRACK *et al.*, 2016).

Considerando que a redução da força muscular pode contribuir para a sensação de fadiga e para a limitação funcional (SKUPIEN *et al.*, 2018), a FPP fornece dados não disponíveis a partir de avaliações clínicas e laboratoriais de rotina. Assim sendo, a mensuração dessa variável durante acompanhamento com o infectologista pode fornecer informações adicionais para a estratificação de risco durante a avaliação de PVHA atendidas ambulatorialmente.

Em nosso estudo a frequência de fraqueza muscular respiratória em “ARV-naïve patients” infectados por HIV foi superior a 30%, no entanto, essa fraqueza não se correlacionou com níveis de LT-CD4, LT-CD8, relação CD4/CD8 e CV-HIV, resultado este que pode ter sido influenciado pelo pequeno tamanho da amostra.

A medida da PImáx é mais precoce que as alterações dos volumes pulmonares para diagnosticar fraqueza inspiratória. Por não ser uma manobra intuitiva e depender da colaboração do paciente, um valor baixo pode não significar fraqueza, mas falta de colaboração do sujeito avaliado (CARUSO *et al.*, 2015). Acreditamos que isso não tenha interferido nos resultados do nosso estudo, uma vez que 65,9% da amostra tinha grau de instrução mediano, tendo concluído, no mínimo, o Ensino Médio, obtendo assim, boa compreensão a respeito dos comandos dados para realização das avaliações.

A respeito da mensuração da PEmáx, por também depender da colaboração do paciente e da coordenação entre este e o examinador, alguns autores relatam que ela tem baixa acurácia para prever capacidade de tosse, pois gera alto índice de falso positivo para FME, podendo superestimar o número de pacientes com FME, já que baixos valores são causados por esforços submáximos ou vazamento ao redor do bocal, o que é frequente em pacientes com fraqueza na musculatura facial (CARUSO *et al.*, 2015). Da mesma forma que a avaliação supracitada, também defendemos que esses fatores não interferiram nos resultados, uma vez que a avaliadora possuía expertise nesse tipo de avaliação, com mais de dez anos de experiência.

Nosso estudo evidenciou melhora da resposta imunológica (relação CD4/CD8 maior que um) em 10,7% dos pacientes reavaliados em T1, além de supressão viral máxima (CV-HIV indetectável) em 64,3% da amostra. Um estudo publicado em 2015 pela coorte italiana ICONA analisou pacientes que tivessem atingido $CV-HIV \leq 80$ cópias/mL e $CD4/CD8 < 0.8$ e verificou que, ao longo do tempo, poucos pacientes haviam normalizado a relação CD4/CD8 (dois resultados consecutivos de CD4/CD8 maior ou igual a um), embora tivessem supressão viral. Além disso, a relação CD4/CD8 menor que um foi associada ao aumento do risco de eventos graves e mortes, sugerindo que essa variável poderia ser usada por médicos para identificar pacientes em risco de eventos não relacionados à AIDS (MUSSINI *et al.*, 2015). Ao analisar PVHA com idade superior a 55 anos constatou-se um alto comprometimento funcional nesses indivíduos, além da presença de fragilidade associada à relação CD4/CD8 (BRAÑAS *et al.*, 2017). Embora a média de idade da nossa população tenha sido de $31,6 \pm 6,5$ anos, essa variável deve ser levada em consideração, uma vez que 86,4% dos pacientes reavaliados que possuíam resultados de CD4/CD8 ainda apresentavam comprometimento do sistema imunológico, mesmo depois de mais de 50 dias de tratamento.

Medicamentos mais novos tendem a causar menos toxicidade mitocondrial. Dessa forma, a incidência dessa toxicidade pode estar diminuindo mesmo quando mais pacientes são submetidos ao tratamento com Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa (NTR), como o Tenofovir e a Lamivudina (MARGOLIS *et al.*, 2014). Ademais, estudos indicam que o DTG é um medicamento útil em termos de supressão virológica rápida em pacientes com boa adesão ao tratamento (TODD *et al.*, 2017), mostrando superioridade sobre o regime anterior contendo EFZ (MEIRELES, M. V. *et al.*, 2018). Nossos resultados mostraram aumento das forças musculares inspiratória e periférica após mais de 50 dias de TARV, presumivelmente através do controle da replicação viral e a subsequente redução da inflamação e ativação imune, uma vez que mais de 80% dos pacientes evoluíram para CV-HIV indetectável nesse período. Hipotetiza-se que esse efeito seja mediado pela capacidade da TARV em reduzir a inflamação, a ativação imunológica e a disfunção endotelial, suprimindo a replicação do HIV (BELTRAN *et al.*, 2015). Achados conclusivos em pesquisas anteriores suportam nossa teoria. O Estudo Longitudinal Inglês do Envelhecimento (ELSA), realizado na Inglaterra com acompanhamento ao

longo de oito anos evidenciou que uma maior FPP estaria associada a níveis mais baixos de inflamação (SMITH; YANG; HAMER, 2019). Em outro estudo interessante com pacientes hospitalizados com e sem TB comprovaram que níveis mais elevados de TNF- α (configurando um status de inflamação), mas não de IL-6, eram associados a redução de Pimáx, PEmáx e FPP (SKUPIEN *et al.*, 2018). Além disso, dados de estudo anterior salientou que a FPP parece aumentar de forma constante ao longo do tempo de TARV em homens, embora tenha se estabilizado após as primeiras 12 semanas de tratamento nas mulheres (FILTEAU *et al.*, 2017), corroborando, assim, com nossos achados.

A sobrevida durante os primeiros anos de TARV continua a melhorar, provavelmente devido ao desenvolvimento de medicamentos menos tóxicos, melhora da adesão, medidas profiláticas e manejo de comorbidades, no entanto, essa expectativa de vida permanece menor que a da população geral (THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2017), sendo um dos objetivos da TARV melhorar a qualidade de vida dos pacientes (NARVÁEZ BETANCUR *et al.*, 2017). O conceito de QVRS é amplo e reflete a percepção subjetiva geral do paciente sobre o efeito de uma doença ou intervenção nos aspectos físicos, psicológicos e sociais de sua vida diária (MAFIRAKUREVA *et al.*, 2016). A QVRS de “ARV-naive patients” infectados por HIV mostra-se baixa, sobretudo entre as mulheres, e pode ser prevista pelo nível de FMP, tabagismo, renda e gênero (LÉDO *et al.*, 2018). Por outro lado, foi verificado que a baixa adesão à TARV está relacionada a QVRS menor em todas as dimensões, com comprometimento maior da saúde mental (NARVÁEZ BETANCUR *et al.*, 2017). Em nosso estudo, todos os pacientes que foram reavaliados em T1 mostraram adesão à TARV. Os baixos escores por nós encontrados corroboram com pesquisa anterior, que associou esses mesmos resultados ao diagnóstico recente de HIV/AIDS e à exposição de ARVs por um período inferior há dois anos (REIS; SANTOS; GIR, 2012), condições nas quais nosso estudo foi analisado. Por outro lado, constatamos melhora significativa nos domínios “Satisfação com a vida” e “Preocupação com a Saúde” após mais de 50 dias de tratamento, concordando em parte com estudo recente que avaliou o efeito da TARV na QVRS em PVHA após um ano de tratamento, verificando melhora, além do domínio “Satisfação com a vida”, dos itens “Função geral”, “Confiança no profissional” e “Função sexual” (DUTRA *et al.*, 2019). Acreditamos que o pouco tempo de intervalo

entre as reavaliações pode não ter sido suficiente para verificar melhora nos demais domínios. Por outro lado, uma pesquisa avaliando qualidade de vida em PVHA antes e após quatro meses de TARV verificou que 66,4% dos sujeitos relataram QVRS “boa”/“muito boa”, atribuindo a esses resultados os fatores: tempo de escolaridade maior que oito anos, nenhum / leves sintomas de ansiedade e depressão, menor número de reações adversas e melhor qualidade de vida no início do tratamento (CAMPOS; CÉSAR; GUIMARÃES, 2009). Convém ressaltar que, embora não tenha sido avaliado no presente estudo, o nível mais alto de QVRS mostrou-se relacionado diretamente e de forma significativa à renda, educação e emprego (MAFIRAKUREVA *et al.*, 2016).

Notavelmente a perda de 36,6% dos pacientes durante o seguimento associado ao curto tempo de intervalo entre as avaliações denota uma grande limitação do nosso estudo. Essa perda é um problema que é frequentemente comentado na literatura (JANNAT-KHAH *et al.*, 2018) e inclusive foi registrada na coorte HIV-Brasil com maior proporção de perda (50,4%) no primeiro ano de acompanhamento, identificando o Nordeste como segunda maior região de perda de seguimento dos pacientes (GRANGEIRO *et al.*, 2014). O local de coleta de dados do nosso estudo trata-se de um importante centro de referência de tratamento de PVHA no Nordeste do Brasil. Nesse sentido, sugerimos a realização de estudos semelhantes em outros centros médicos a fim de comparar os resultados encontrados com nossos dados. Da mesma forma, o decréscimo do tamanho da amostra ao longo do tempo limita nosso poder estatístico, embora seja altamente relevante, já que grande parte dos pacientes apresentavam FMP, mesmo sem grandes acometimentos funcionais. A respeito disso, a ausência de ponto de corte na literatura para definir baixa força de preensão manual em indivíduos com HIV/AIDS, pode ter subestimado ou superestimado a redução da FPP na população estudada. Encontramos correlações importantes, ainda que fracas, entre a FPP e LT-CD4 e CV-HIV, porém a falta de coleta de marcadores de ativação imune como IL-6, TNF- α e Proteína C-reativa (PCR) em T0 e T1 impediu a análise do status inflamatório dos pacientes no momento da avaliação não sendo possível estabelecer relação de causalidade entre essas variáveis. O instrumento utilizado para avaliação das P_{máx} e P_{Emáx}, o manovacuômetro analógico, limitava-se a pressões máximas de 120 cmH₂O, podendo, dessa forma, ter subestimado nossos resultados. Entretanto, o custo, disponibilidade e facilidade de uso podem determinar se as

técnicas são mais adequadas à prática clínica ou são úteis para pesquisa (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010). Nesse contexto, optamos pela utilização de um instrumento de menor custo, a fim de tentar reproduzir ao máximo a realidade do serviço público hospitalar, que dificilmente poderá adquirir um aparelho mais caro, como o manovacuômetro digital ou mesmo Powerbreath®. A utilização de um aparelho analógico com limites maiores (de 150 cmH₂O) poderiam subestimar menos os resultados das avaliações. Além disso, por se tratar de uma avaliação que depende da compreensão do paciente, fatores não relacionados com o músculo, motivação ou cognição podem ter dificultado na avaliação correta das forças musculares respiratórias.

Levando em conta essas observações, vale destacar que talvez seja o primeiro estudo a avaliar a associação entre FPP e contagem de LT-CD4 + e CV-HIV, bem como o efeito da TARV combinada com Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir na musculatura de PVHA. Estudos longitudinais com tempo de seguimento mais longo permitem uma avaliação mais precisa, estabelecendo relação de causalidade.

Considerando que a função física prejudicada prediz incapacidade e requer intervenções apropriadas para melhorar o desempenho funcional global em PVHA, esforços são necessários para aumentar o diagnóstico precoce e o início de TARV, fortalecendo os sistemas comunitários para o cuidado do HIV, a fim de alcançar uma meta ambiciosa de acabar com a epidemia de AIDS até 2030 (AUNG *et al.*, 2018). Assim, é recomendada a realização sistemática das forças musculares respiratória e periférica, além da capacidade funcional através do TC6 antes e ao longo do tratamento contra HIV/AIDS, com o intuito de prevenir a piora funcional, preservar a saúde física e mental do paciente e poder diagnosticar comprometimentos nesse âmbito de forma mais precoce possível (LÉDO *et al.*, 2018), podendo, assim, encaminhá-lo para um centro de reabilitação adequado.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Os achados dessa pesquisa evidenciaram prejuízo na capacidade funcional global e alta frequência de fraqueza muscular periférica em PVHA antes do início dos ARVs, e que a FPP estava correlacionada de forma direta com CD4 e inversa com CV-HIV. Além disso, houve um aumento das PImáx e FPP após mais de 50 dias de tratamento contra o HIV, somado à melhora da qualidade de vida nos domínios relacionados a “Satisfação com a vida” e “Preocupação com a saúde”. Estudos futuros são necessários para melhor compreensão do efeito da TARV combinada com TDF/3TC/DTG sobre a força muscular respiratória e periférica de PVHA em tratamento, podendo contribuir para a implementação da avaliação sistemática da força muscular desses pacientes, a nível ambulatorial, na tentativa de diagnosticar precocemente o comprometimento funcional desses indivíduos, permitindo, assim, encaminhá-los para um serviço de reabilitação adequada, a fim de melhorar a qualidade de vida dessa população e evitar internamentos hospitalares por infecções respiratórias decorrentes do comprometimento da musculatura respiratória.

REFERÊNCIAS

- ABAH, Isaac O. *et al.* Antiretroviral Therapy-associated Adverse Drug Reactions and their Effects on Virologic Failure- A Retrospective Cohort Study in Nigeria. *Current HIV Research*, v. 16, n. 6, p. 436–446, 2018.
- ABRAMSON, Joseph H. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. v. 10, p. 1–10, 2004.
- ALÇADA, Joana *et al.* High prevalence of malignancy in HIV-positive patients with mediastinal lymphadenopathy: A study in the era of antiretroviral therapy. *Respirology*, v. 19, n. 3, p. 339–345, 2014.
- AUNG, Zaw Zaw *et al.* Are death and loss to follow-up still high in people living with HIV on ART after national scale-up and earlier treatment initiation? A large cohort study in government hospitalbased setting, Myanmar: 2013-2016. *PLoS ONE*, v. 13, n. 9, p. 1–15, 2018.
- BANDERA, Alessandra *et al.* Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 48, p. 24–32, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.03.003>>.
- BATISTA, Cynthia Julia Braga *et al.* The Brazilian experience of implementing the active pharmacovigilance of dolutegravir. *Medicine*, v. 98, n. 10, p. e14828, 2019.
- BELTRAN, Luis Matías *et al.* Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vascular Health and Risk Management*, p. 35, 2015.
- BERNAL, F. Farmacología De Los Antirretrovirales. *Revista Médica Clínica Las Condes*, v. 27, n. 5, p. 682–697, 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864016300943>>.
- BERNARD, C.; DABIS, F.; REKENEIRE, N. De. Physical function, grip strength and frailty in people living with HIV in sub-Saharan Africa: systematic review. *Tropical Medicine and International Health*, v. 22, n. 5, p. 516–525, 2017. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614901778%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/tmi.12852>>.

BERNARD, Charlotte *et al.* Muscular Weakness in Individuals with HIV Associated with a Disorganization of the Cortico-Spinal Tract: A Multi-Modal MRI Investigation. *PLoS ONE*, v. 8, n. 7, p. 1–8, 2013.

BLACK, L F; HYATT, R E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *American Review of Respiratory Disease*, v. 99, p. 696–702, 1969.

BOHANNON, Richard W. *et al.* Handgrip Strength: A Comparison of Values Obtained From the NHANES and NIH Toolbox Studies. *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, v. 73, n. 2, p. 1–9, 2019.

BOURGI, Kassem; WANJALLA, Celestine; KOETHE, John R. Inflammation and Metabolic Complications in HIV. *Current HIV/AIDS Reports*, v. 15, n. 5, p. 371–381, 2018.

BRAÑAS, Fatima *et al.* Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age and Ageing*, v. 46, n. 3, p. 522–526, 2017.

BRITES, Carlos. Inflamação e coagulação em pacientes infectados pelo HIV-1. *Educação médica continuada - BJID*, v. 2, n. 4, p. 118–123, 2016.

CALZA, Leonardo *et al.* Skeletal muscle toxicity in HIV-1-infected patients treated with a raltegravir-containing antiretroviral therapy: a cohort study. *AIDS research and human retroviruses*, v. 30, n. 12, p. 1162–9, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25369244>>.

CAMPOS, Lorenza Nogueira; CÉSAR, Cibele Comini; GUIMARÃES, Mark Drew Crosland. Quality of life among HIV-infected patients in Brazil after initiation of treatment. *Clinics*, v. 64, n. 9, p. 867–876, 2009.

CARUSO, P. *et al.* Métodos diagnósticos para avaliação da força muscular inspiratória e expiratória. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 41, n. 2, p. 110–123, 2015.

CASTRO, Rodolfo *et al.* Health-related quality of life assessment among people living with HIV in Rio de Janeiro, Brazil: a cross-sectional study. *Quality of Life Research*, v. 28, n. 4, p. 1035–1045, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11136-018-2044-8>>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC , the National Institutes of Health , and the HIV Medicine Association of the Infecti. v. 58, n. RR-4, 2009.

CIRIONI, O. *et al.* Sustained increase of serum creatine phosphokinase levels and progressive muscle abnormalities associated with raltegravir use during 32-week follow-up in an HIV-1 experienced patient on simplified HAART regimen, intolerant to protease inhibitors and abac. *The West Indian medical journal*, v. 62, n. 4, p. 377–379, 2013.

CRAPO, Robert O. *et al.* ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 166, n. 1, p. 111–117, 2002.

CRAWFORD, Keith W. *et al.* Lipodystrophy and Inflammation Predict Later Grip Strength in HIV-Infected Men: The MACS Body Composition Substudy. *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 29, n. 8, p. 1138–1145, 2013. Disponível em: <<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2013.0020>>.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, v. 39, n. 4, p. 412–423, 2010.

CURTIS, L. *et al.* Dolutegravir: Clinical and Laboratory Safety in Integrase Inhibitor–Naive Patients. *HIV Clinical Trials*, v. 15, n. 5, p. 199–208, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25350958>>.

DELICIO, Adriane M. *et al.* Adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant women infected with HIV in Brazil from 2000 to 2015: A cohort study. *BMC Infectious Diseases*, v. 18, n. 1, p. 1–14, 2018.

DUTRA, Brenda Soares *et al.* Changes health-related quality of life in HIV-infected patients following initiation of antiretroviral therapy: a longitudinal study. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, n. x x, p. 1–7, 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1413867019300911>>.

ELZI, Luigia *et al.* Adverse events of raltegravir and dolutegravir: a prospective analysis of 4,041 HIV- infected individuals from the Swiss HIV Cohort Study. *Aids*, v. 31, n. 13, p. 1853–1858, 2017. Disponível em: <<http://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201708240-00010>>.

ENRIGHT, PAUL L; SHERRILL, DUANE L. Reference Equations for the Six-Minute Walk.pdf. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 158, n. 6, p. 1384–1387, 1998.

FERREIRA, Antônio Carlos *et al.* Quality of life predictors for people living with HIV/AIDS in an impoverished region of Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 51, n. 6, p. 743–751, 2018.

FILTEAU, S. *et al.* Nutritional status is the major factor affecting grip strength of African HIV patients before and during antiretroviral treatment. *Tropical Medicine and International Health*, v. 22, n. 10, p. 1302–1313, 2017.

FREITAS, M R *et al.* Inclusion body myositis and HIV infection. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 66, n. 2B, p. 428–430, 2008. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18641890>.

GELAW, Yitayih Kefale *et al.* Coping Strategies for Adverse Effects of Antiretroviral Therapy among Adult HIV Patients Attending University of Gondar Referral Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *AIDS Research and Treatment*, v. 2018, 2018.

GIRGIN, Nermin Kelebek *et al.* Guillain-Barré Syndrome and Human Immunodeficiency Virus. *Turkish Journal of the Anaesthesiology and Reanimation*, v. 42, p. 100–102, 2014.

GLOBAL AIDS UPDATE. Ending AIDS - Progress Towards the 90-90-90 Targets. 2017.

GRANGEIRO, Alexandre *et al.* The HIV-Brazil Cohort study: Design, methods and participant characteristics. *PLoS ONE*, v. 9, n. 5, 2014.

GUBAVU, Camelia *et al.* Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 71, n. 4, p. 1046–1050, 2016.

HILL, Andrew M. *et al.* Risks of cardiovascular or central nervous system adverse events and immune reconstitution inflammatory syndrome, for dolutegravir versus other antiretrovirals: Meta-analysis of randomized trials. *Current Opinion in HIV and AIDS*. [S.l.: s.n.], 2018

HOFFMANN, C. *et al.* Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Medicine*, v. 18, n. 1, p. 56–63, 2017.

HOLMES, William C. *HAT-QoL Manual de Pontuação*. Disponível em:
<<http://www.loja.elsevier.com.br/bibliotecadigital/questionario-hat-qol/>>. Acesso em: 3 out. 2016.

HOLMES, William C.; SHEA, Judy A. Two approaches to measuring quality of life in the HIV/AIDS population: HAT-QoL and MOS-HIV. *Quality of Life Research*, v. 8, n. 6, p. 515–527, 1999.

IANAS, V. *et al.* Antiretroviral Therapy Protects against Frailty in HIV-1 Infection. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (JIAPAC)*, v. 12, n. 1, p. 62–66, 2012.

IBENEME, Sam Chidi *et al.* Impact of physical exercises on immune function, bone mineral density, and quality of life in people living with HIV/AIDS: A systematic review with meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 19, n. 1, p. 1–18, 2019.

IRWIN, Richard S. *et al.* Managing Cough as a Defense Mechanism and as a Symptom. A Consensus Panel Report of the American College of Chest Physicians. *Chest*, v. 114, n. 2, p. 133S-181S, 1998.

JANNAT-KHAH, Deanna P. *et al.* Treating loss-to-follow-up as a missing data problem: A case study using a longitudinal cohort of HIV-infected patients in Haiti. *BMC Public Health*, v. 18, n. 1, p. 1–11, 2018.

JERÔNIMO, Fabiana S. *et al.* Factors associated with inspiratory muscle weakness in patients with HIV-1. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 19, n. 1, p. 1–7, 2015.

KILMARX, Peter H.; MUTASA-APOLLO, Tsitsi. Patching a leaky pipe: the cascade of HIV care. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 8, n. 1, p. 59–64, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211779>>.

KUME, Kodai *et al.* Successful treatment of HIV-associated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy by early initiation of highly active anti-retroviral therapy. *Clin Neurol*, v. 53, p. 362–366, 2012.

KUNISAKI, Ken M. *et al.* Pulmonary effects of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-positive individuals: a nested substudy within the multicentre, international, randomised, controlled Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 4, n. 12, p. 980–989, 2016.

LAGHI, Franco; TOBIN, Martin J. Disorders of the respiratory muscles. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 168, n. 1, p. 10–48, 2003.

LAKE, Jordan E.; CURRIER, Judith S. Metabolic disease in HIV infection. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 13, n. 11, p. 964–975, 2013. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70271-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70271-8)>.

LÉDO, Ana Paula *et al.* Association Between Health-Related Quality of Life and Physical Functioning in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients. *The Open AIDS Journal*, v. 12, n. 1, p. 117–125, 2018.

LEONG, Darryl P. *et al.* Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet*, v. 386, n. 9990, p. 266–273, 2015. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62000-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6)>.

MAAGAARD, Anne; KVALE, Dag. Mitochondrial toxicity in HIV-infected patients both off and on antiretroviral treatment: A continuum or distinct underlying mechanisms? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 64, n. 5, p. 901–909, 2009.

MADEDDU, Giordano *et al.* Muscle symptoms and creatine phosphokinase elevations in patients receiving raltegravir in clinical practice: Results from the SCOLTA project long-term surveillance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 45, n. 3, p. 289–294, 2014.

MAFIRAKUREVA, N. *et al.* Health-related quality of life in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy at a tertiary care facility in Zimbabwe. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*, v. 28, n. 7, p. 904–912, 2016.

MANDELL, Gerald L.; BENNETT, John E.; DOLIND, Raphael. *Principles and Practice of Infectious Disease*. [S.l: s.n.], 2005.

MANZARDO, Christian *et al.* Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 33, n. 7, p. e15–e30, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.020>>.

MARGOLIS, Asa M. *et al.* A Review of the Toxicity of HIV Medications. *Journal of Medical Toxicology*, v. 10, n. 1, p. 26–39, 2014.

MBADA, Chidozie Emmanuel *et al.* Health-related quality of life and physical functioning in people living with HIV/AIDS: a case-control design. *Health and quality of life outcomes*, v. 11, n. JUNE, p. 106, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23802924>>5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3698161>.

MEIRELES, Mariana Veloso *et al.* Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy: results from a large realworld cohort after the implementation of Dolutegravir. *Aids*, v. 33, n. 10, p. 1663–1668, 2019.

MEIRELES, M. V. *et al.* Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in Rwanda. *22nd International AIDS Conference – Amsterdam, the Netherlands*, p. 21, 2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/65840>>.

MHANDIRE, Kudakwashe *et al.* Plasma IP-10 Concentrations Correlate Positively with Viraemia and Inversely with CD4 Counts in Untreated HIV Infection. *The Open AIDS Journal*, v. 11, n. 1, p. 24–31, 2017.

MILLER, M R *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, v. 26, n. 2, p. 319–338, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico: HIV/AIDS. *Brasília*, 2015a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico: HIV/AIDS. *Brasília*, 2018a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2018>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Nota Informativa 007 - protocolo de uso ARV - 2017*. Disponível em: <[http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/Nota Informativa 007 - protocolo de uso ARV - 2017.pdf](http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/Nota%20Informativa%20007%20-%20protocolo%20de%20uso%20ARV%20-%202017.pdf)>. Acesso em: 19 set. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. *Brasília*, v. 29, n. 3, p. 555–562, 2015b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*. [S.l.: s.n.], 2018b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>.

MONTANER, Julio S G *et al.* Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and hiv transmission: The “HIV treatment as prevention” experience in a Canadian setting. *PLoS ONE*, v. 9, n. 2, p. 1–10, 2014.

MONTEIRO, Polyana; *et al.* Creatine kinase elevation in HIV-1-infected patients receiving raltegravir-containing antiretroviral therapy: a cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 68, n. December 2012, p. 404–408, 2013.

MORSCH PASSOS, Ana Isabela *et al.* Evaluation of Functional Respiratory Parameters in AIDS Patients Assisted in the Infectious Diseases Ambulatory Care Clinic of a Tertiary Care University Hospital in Brazil. *Respiratory Care*, v. 57, n. 4, p. 544–549, 2012.

MOSER, Ana Maria Martins; TRAEBERT, Jefferson. Adaptação transcultural do questionário HIV/AIDS-Target Quality of Life para avaliação da qualidade de vida em pacientes com HIV/aids. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, n. suppl 1, p. 1357–1362, 2011.

MUSSINI, C. *et al.* CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: An observational cohort study. *The Lancet HIV*, v. 2, n. 3, p. e98–e106, 2015. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00006-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00006-5)>.

NARVÁEZ BETANCUR, Mónica *et al.* Quality of life, anxiety and depression in patients with HIV/AIDS who present poor adherence to antiretroviral therapy: a cross-sectional study in

Salvador, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 21, n. 5, p. 507–514, 2017.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.04.004>>.

NATSAG, Javzandulam *et al.* HIV Infection Is Associated with Increased Fatty Infiltration of the Thigh Muscle with Aging Independent of Fat Distribution. *PLoS ONE*, v. 12, n. 1, p. 1–13, 2017.

NEDER, J. A. *et al.* Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 32, n. 6, p. 719–727, 1999.

NIKHIL, G; SANTOSH, KM. Myopathies Secondary to Anti-Retroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Positive Patients: A Review. *Journal of HIV & Retro Virus*, v. 1, n. 14, p. 1–5, 2015.

NOBRE, Ana Quezia T. Cavalcanti; COSTA, Isis da Silva; BERNARDES, Kionna Oliveira. A fisioterapia no contexto do HIV/AIDS. *Fisioter. Mov.*, v. 21, n. 4, p. 11–18, 2008.

NUNES, Altacílio Aparecido *et al.* Análise do perfil de pacientes com HIV/Aids hospitalizados após introdução da terapia antirretroviral (HAART). *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 10, p. 3191–3198, 2015. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015001003191&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>.

OKULICZ, Jason F. *et al.* Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1-infected individuals. *JAMA Internal Medicine*, v. 175, n. 1, p. 88–99, 2015.

OLIVEIRA DA SILVA, A. M. *et al.* Co-Infected HIV/hepatitis patients compared with chronic liver patients and healthy individuals: Respiratory assessment through surface electromyography and spirometry. *Transplantation Proceedings*, v. 46, n. 9, p. 3039–3042, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.07.015>>.

PACHECO, Priscila Ribeiro Guimarães *et al.* Late Onset of Antiretroviral Therapy in Adults Living with HIV in an Urban Area in Brazil: Prevalence and Risk Factors. *Journal of Tropical Medicine*, v. 2019, 2019.

PAYNE, Brendan A.I. *et al.* In vivo mitochondrial function in HIV-infected persons treated with contemporary anti-retroviral therapy: A magnetic resonance spectroscopy study. *PLoS ONE*, v. 9, n. 1, 2014.

PEREIRA, Carlos Alberto De Castro; SATO, Taeko; RODRIGUES, Sílvia Carla. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 4, p. 397–406, 2007.

PÉREZ-RIVERA, Ana Angeles *et al.* Mujer con infección por el VIH, intensos dolores osteomusculares y debilidad generalizada. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 29, n. 4, p. 308–310, 2011.

PINTO NETO, Lauro Ferreira da Silva *et al.* Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 20, n. 1, p. 99–102, 2016.

PRESTI, Rachel M *et al.* Mechanisms Underlying HIV-Associated Noninfectious Lung Disease. *CHEST*, p. 1–8, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.154>>.

Primeiro Livro de Samuel 7:12. In: ALMEIDA, João Ferreira de. *A Bíblia Sagrada - Antigo e Novo Testamento*. Barueri: Sociedade Bíblica do Brasil, 1993. p. 348.

RASO, Vagner *et al.* Association between muscle strength and the cardiopulmonary status of individuals living with HIV/AIDS. *Clinics (São Paulo)*, v. 68, n. 3, p. 359–364, 2013.

REES, Hilary Caitlyn *et al.* HIV-Related Frailty Is Not Characterized by Sarcopenia. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*, v. 15, n. 2, p. 131–134, 2016. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2325957414553848>>.

REIS, Renata K.; SANTOS, Claudia B.; GIR, Elucir. Quality of life among Brazilian women living with HIV/AIDS. *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*, v. 24, n. 5, p. 626–634, 2012.

RICHERT, Laura *et al.* Handgrip strength is only weakly correlated with physical function in well-controlled hiv infection: Anrs co3 aquitaine cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, v. 65, n. 1, p. 25–27, 2014.

RODRIGUES, Antenor *et al.* Maximal Inspiratory Pressure: Does the Choice of Reference Values Actually Matter? *Chest*, v. 152, n. 1, p. 32–39, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.045>>.

ROEDLING, S *et al.* Unusual muscle disease in HIV infected patients. *Sexually transmitted infections*, v. 80, n. 4, p. 315–317, 2004.

ROSSOUW, Theresa M; ANDERSON, Ronald; FELDMAN, Charles. Impact of HIV infection and smoking on lung immunity and related disorders. *Eur Respir J*, v. 46, n. 6, p. 1–15, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00353-2015>>.

RUSSELL, Mary Krystofiak. Functional assessment of nutrition status. *Nutrition in Clinical Practice*, v. 30, n. 2, p. 211–218, 2015.

SANGLE, S A *et al.* Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus infection: A report of four cases. *Neurology India*, v. 58, n. 6, p. 939–941, 2010. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L360214618%5Cnhttp://dx.doi.org/10.4103/0028-3886.73753%5Cnhttp://link.kib.ki.se/?sid=EMBASE&issn=00283886&id=doi:10.4103%2F0028-3886.73753&atitle=Skeletal+muscle+involvement+in+huma>>.

SANTOS, Fabiana Brito *et al.* Reduction of relative handgrip strength and cardiometabolic risk in individuals with HIV/AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 52, n. 0, p. 1–5, 2019.

SCHLÜSSEL, Michael Maia *et al.* Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: A population-based study. *Clinical Nutrition*, v. 27, n. 4, p. 601–607, 2008.

SCHNEIDER EILEEN *et al.* Revised surveillance case definition for HIV infection - United States, 2014. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control*, v. 63, n. RR-03, p. 1–10, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717910%5Cnhttps://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a1.htm>>.

SCHRACK, Jennifer A *et al.* Effect of HIV-Infection and Cumulative Viral Load on Age-Related Decline in Grip Strength. *AIDS*, v. 30, n. 17, p. 2645–2652, 2016.

SECRETARIA EXECUTIVA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - GOVERNO DO ESTADO DE PERNAMBUCO. Boletim HIV AIDS Pernambuco. p. 1–6, 2018.

SEVERIJNS, Deborah *et al.* Hand grip fatigability in persons with multiple sclerosis according to hand dominance and disease progression. *Journal of Rehabilitation Medicine*, v. 47, n. 2, p. 154–160, 2015.

SIMON, Viviana; HO, David; KARIM, Quarraisha. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. *The Lancet*, v. 368, n. 9534, p. 489–504, 2006.

SKUPIEN, Erika Cavaleiro *et al.* The relation between leptin and inflammatory markers with respiratory and peripheral muscle strength in tuberculosis: A case control study. *Clinical Respiratory Journal*, v. 12, n. 11, p. 2559–2565, 2018.

SMITH, Lee; YANG, Lin; HAMER, Mark. Handgrip strength, inflammatory markers, and mortality. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, n. January, p. 1190–1196, 2019.

SOÁREZ, Patrícia Coelho *et al.* Tradução e validação de um questionário de avaliação de qualidade de vida em AIDS no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 25, n. 1, p. 69–76, 2009.

SOUSA, A. I. A.; PINTO JUNIOR, Vi L. Carga viral comunitária do HIV no Brasil , 2007 – 2011 : potencial impacto da terapia antirretroviral (HAART) na redução de novas infecções. *Rev. bras. epidemiol*, v. 19, n. 3, p. 582–593, 2016.

STAITIEH, Bashar S; EGEE, Eduardo E; GUIDOT, David M. Pulmonary Innate Immune Dysfunction in HIV. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, v. 56, n. 5, p. 563–567, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27911588>>.

SUN, Yu *et al.* The investigation of CD4 + T-cell functions in primary HIV infection with antiretroviral therapy. *Medicine (United States)*, v. 96, n. 28, p. 1–9, 2017.

TEERAANANCHAI, S. *et al.* Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Medicine*, v. 18, n. 4, p. 256–266, 2017.

THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV*, v. 4, p. 349–356, 2017.

THE EDITORS. Françoise Barré-Sinoussi and Luc Montagnier share the 2008 Nobel Prize for Physiology and Medicine for their discovery of the human immunodeficiency virus (HIV). *Aids*, v. 23, n. 1, p. 1, 2009. Disponível em: <https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2009/01020/Fran_oise_Barr__Sinoussi_and_Luc_Montagnier_share.1.aspx#pdf-link>.

TODD, SEJ *et al.* Early clinical experience of dolutegravir in an HIV cohort in a larger teaching hospital. *International Journal of STD & AIDS*, v. 28, n. 11, p. 1074–1081, 2017. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462416688127>>.

TOUW, Michelle. Update on Human Immunodeficiency Virus. *Physician Assistant Clinics*, v. 2, n. 2, p. 327–343, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cpha.2016.12.013>>.

UNAIDS. UNAIDS DATA 2019. 2019.

VIDAL, José E. *et al.* HIV-associated neuromuscular weakness syndrome in Brazil: Report of the two first cases. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 65, n. 3 B, p. 848–851, 2007.

WADLEY, Antonia L. *et al.* HIV neuropathy risk factors and symptom characterization in stavudine-exposed South Africans. *Journal of Pain and Symptom Management*, v. 41, n. 4, p. 700–706, 2011.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **Efeito da terapia antirretroviral combinada com Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir na força muscular de pessoas vivendo com HIV/AIDS**, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Renata de Oliveira Cardoso, residente na Avenida Ministro Marcos Freire, 3697, apto. 801, Casa Caiada, Olinda – PE, CEP – 53.130-540, Telefone 81 991339684 e e-mail: tia_tata@hotmail.com, para contato do pesquisador responsável (inclusive ligações a cobrar). Também participam desta pesquisa Juliana Barros Maranhão (telefone: 81 991087547), Eduarda Lubambo Costa (telefone: 81 994570501) e Éden Arthur Santos Silva (telefone: 81 987697237), sob a orientação do Prof. Dr. Marco Aurélio de Valois Correia Júnior telefone: 81 992520056, e-mail: marcovalois@gmail.com. Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Efeito da terapia antirretroviral combinada com Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir na força muscular de pessoas vivendo com HIV/AIDS

O objetivo dessa pesquisa é verificar se há uma melhora na força dos músculos do corpo e da respiração após o início da medicação para o tratamento do HIV/AIDS. Serão utilizados seus dados contidos no seu prontuário, como também serão anotados os resultados do seu exame de sangue que é solicitado de rotina pelo seu médico. Inicialmente, você será questionado sobre dados pessoais (nome, idade, sexo, atividades e outros) e em seguida irá realizar algumas avaliações, todas no mesmo dia da consulta com seu médico infectologista:

- Teste para avaliação da tolerância ao exercício (Teste de caminhada de seis minutos), em que você vai andar em um corredor o mais rápido que puder durante seis minutos;
- Questionário de qualidade de vida → um questionário que busca entender como está a sua vida em diferentes aspectos. Contém 34 perguntas que deverão ser respondidas marcando um único “X” por resposta;
- Teste de força dos músculos da respiração (Manovacuometria) → um teste em que você irá colocar um aparelho na boca e deverá puxar o ar o máximo que puder,

até encher completamente os pulmões; ainda com o mesmo aparelho você fará um novo teste, dessa vez, terá que soprar todo o ar pra fora dos pulmões, até os pulmões esvaziarem;

- Teste de força dos músculos da mão (dinamometria) → um teste em que você vai ter que apertar um aparelho o mais forte que puder, durante seis segundos, utilizando a mão que é usada para escrever;
- Teste de função dos pulmões (espirometria – teste do sopro) que consiste em uma inspiração profunda seguida de um sopro forte analisado por um sistema de computador.

Por fim, você irá repetir o primeiro teste, o de caminhada no corredor.

A pesquisa irá durar de 5 a 6 meses. Você irá fazer todos os testes descritos acima em três momentos: no primeiro dia da sua consulta com o médico (antes de começar a tomar a medicação para tratar o HIV), na volta ao médico 30 dias depois do início da medicação e, por fim, na sua terceira consulta, 5 a 6 meses após a primeira consulta. Como as avaliações serão feitas no dia da consulta com seu médico, você não vai precisar gastar dinheiro para vir outro dia para participar da pesquisa. É importante, não só para a pesquisa, mas principalmente para sua saúde, que você visite regularmente seu médico e tome diariamente a medicação passada por ele.

Riscos

Por se tratar de um estudo observacional, sem nenhum tipo de intervenção, os riscos esperados são referentes à avaliação. Os procedimentos a serem executados poderão apresentar os seguintes efeitos colaterais: cansaço, falta de ar, tontura, dor de cabeça e/ou dor de ouvido, além de queda durante o teste de caminhada e constrangimento durante o preenchimento dos questionários ou caso de aparecimento de algum dos efeitos, além da tomada de seu tempo. Para minimizar esses riscos, a avaliação será feita em ambiente reservado, de forma padronizada, com tempo suficiente para o participante responder aos questionamentos. A equipe irá esclarecer sobre as técnicas a serem realizadas na assinatura do TCLE e no momento de avaliação novamente, assim como realizar encaminhamentos e garantir acompanhamento médico gratuito caso algum evento adverso ocorra.

Benefícios

A pesquisa vai te ajudar a saber sobre os efeitos das medicações que controlam o vírus sobre os músculos do seu corpo. A possibilidade de avaliação mais específica pode descobrir alterações que normalmente não seriam percebidas, pois a avaliação dos músculos não é feita normalmente durante a visita ao médico infectologista. Você receberá esclarecimentos sobre os achados da pesquisa (através de contato posterior por telefone), e caso apresente algum comprometimento, será orientado e encaminhado, juntamente com os laudos obtidos, ao serviço de referência de reabilitação. Caso não apresente qualquer acometimento, serão reforçadas as boas práticas para que seja garantida sua saúde.

Confidencialidade

As informações desta pesquisa serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os resultados serão divulgados apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação do voluntário, a não ser entre os responsáveis pelo estudo. As fichas de avaliação ficarão armazenadas em pastas de arquivo e os dados serão colocados em planilhas de computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora principal no endereço residencial acima informado, pelo período de cinco anos, com destruição do material após esse período.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos,

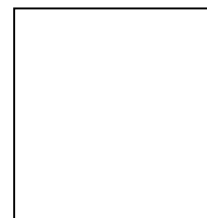
comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Se você tiver qualquer consideração ou dúvida com respeito à pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (CEP-UFPE) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando os seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-UFPE está situado à **Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br**.

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **Efeito da terapia antirretroviral combinada com Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir na força muscular de pessoas vivendo com HIV/AIDS** como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).



Local e data _____

Impressão
digital

Assinatura do participante: _____

(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO

EFEITO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COMBINADA COM TENOFOVIR, LAMIVUDINA E DOLUTEGRAVIR NA FORÇA MUSCULAR DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS - FICHA DE AVALIAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO

Nº _____

Data da primeira avaliação: ____/____/____ MA: _____
 Data da segunda avaliação: ____/____/____ MA: _____

DADOS GERAIS – IDENTIFICAÇÃO

Prontuário: _____

Nome: _____

Idade: _____ D.N: ____/____/____ Sexo: 1. () FEM 2. () MASC

Raça (cor de pele auto referida):

1. Branca () 2. Preta () 3. Amarela () 4. Parda () 5. Indígena ()

RG: _____ CPF: _____

Estado civil: 1. Solteiro () 2. Casado () 3. Separado () 4. Viúvo () 5. Divorciado ()

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Tel.: _____ Cel.: _____ ou _____

E-mail: _____

Caso não consiga entrar em contato com o voluntário, procurar por: _____

Relação de parentesco: _____

Telefones para contato da pessoa acima: _____

DADOS COMPLEMENTARES

1. **Você fuma cigarros atualmente?** 1. () Sim 2. () Não 3. () Fumei, mas parei

2. **Quantos cigarros você fuma?**

1. () 1 a 10 cigarros (até meio maço) por dia
2. () 11 a 20 cigarros (meio a um maço) por dia
3. () mais de 20 cigarros por semana
4. () de 1 a 10 cigarros por semana
5. () não sei
9. () Não se aplica

HAS=

DM =

3. **Com que idade começou a fumar?** _____ 9. () Não se aplica

4. **Há quanto tempo parou de fumar?** _____ 9. () Não se aplica

5. **Presença de doenças neuromusculares prévias?**

1. Sim () Qual (is)? _____
2. Não ()

6. **Qual o rendimento aproximado da sua família?**

1. () Sem rendimento
 2. () menos que um salário mínimo
 3. () 1 a 3 salários mínimos
 4. () Mais de 3 a 5 salários mínimos
 5. () Mais de 5 salários mínimos

7. Escolaridade:

1. () Analfabeto
 2. () Ensino fundamental incompleto
 3. () Ensino fundamental completo
 4. () Ensino médio completo
 5. () Superior completo
 6. () Superior incompleto

8. Vínculo empregatício:

1. () Sim
 2. () Não
 3. () Desempregado
 4. () Aposentado

9. Você pratica alguma atividade física? Se sim, com que frequência na semana?

1. () Sim Intensidade/ frequência: _____ minutos _____ vezes por semana
 2. () Não

10. Você tem alguma queixa respiratória no último mês?

1. () Sim
 2. () Não

11. Se a resposta da pergunta anterior for sim, qual sua queixa?

1. () tosse
 2. () falta de ar
 3. () dor no peito
 4. () outra: _____
 9. () Não se aplica

DADOS DE INFECÇÃO PELO HIV:

12. Data do primeiro teste de HIV reagente: ____/____/____

8. () Sem registro

13. O paciente tem AIDS?

1. () Sim
 2. () Não

14. Qual o critério de definição do caso de AIDS?

1. () Clínico
 2. () CD4 de 201 a 350 cel/mm³
 3. () CD4 < 200 cel/mm³
 9. () não se aplica

15. Lista de medicamentos em uso com início de uso e doses:

Droga	Início (dd/mm/aa)	Dose

16. Existe registro de doença (s) oportunista (s) nos últimos 6 meses?

1. () Sim
 2. () Não

17. Quais doenças oportunistas estão registradas em prontuário?

Infecções bacterianas	Infecções Fúngicas
() Diarréia bacteriana	() Aspergilose
() Pneumonia bacteriana	() Candidíase (infecção oral ou vaginal)
() Complexo da Micobactéria Avium (MAC)	() Micose coccidioido
() Micobactéria Kansassi	() Meningite Criptocócica
() Sífilis & Neurosífilis	() Histoplasmose

() Tuberculose (TB)	
Doenças Malígnas (Cânceres)	Infecções por Protozoários
() Câncer/ Displasia anal	() Criptosporidíase
() Câncer/ Displasia cervical	() Isosporíase
() Sarcoma de Kaposi (SK)	() Microsporidíase
() Linfomas	() Pneumocistes (PCP)
() Linfoma de Burkitt	() Toxoplasmose
Infecções Virais	Condições Neurológicas
() Citomegalovírus (CMV)	() Demência/ Complexo relacionado à AIDS (ARC)
() Hepatite C	() Neuropatia periférica
() Herpes Simples (Herpes oral & genital)	Outras condições e complicações
() Herpes Zoster ou Cobreiro	() Aftas e feridas orais
() Vírus papiloma humano (HPV, verrugas genitais, anais, displasias cervicais, câncer)	() Trombocitopenia (baixa de plaquetas)
() Molúsculo contagioso	() Síndrome de Wasting (perda de peso > 10%)
() Leucoplasia pilosa (oral)	
() Leucoencefalopatia Progressiva Multifocal (PML)	

DADOS LABORATORIAIS:

	1ª avaliação	2ª avaliação
Data dos exames seguintes:		
Linfócitos CD4 (cel/mm³)		
Linfócitos CD8 (cel/mm³)		
Relação CD4/CD8		
Carga Viral (cópias/ml)		

AVALIAÇÃO:

	1ª avaliação	2ª avaliação
Data da Avaliação		
Peso		
Altura		
IMC		
% massa gorda		
% massa magra		
Gordura visceral		
Adesão ao tratamento?*		

* se tomou regularmente a medicação conforme prescrito pelo médico infectologista

TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS (TC6):

	1ª avaliação	2ª avaliação
Distância estimada (m)		
Distância percorrida (m)		
% estimado		
Precisou interromper o teste? Se sim, especificar o motivo		

MANOVACUOMETRIA:

	1ª avaliação	2ª avaliação
PI _{máx} (1ª medida)		
PI _{máx} (2ª medida)		
PI _{máx} (3ª medida)		
PE _{máx} (1ª medida)		
PE _{máx} (2ª medida)		
PE _{máx} (3ª medida)		
Precisou interromper o teste? Se sim, especificar o motivo		

FORÇA DE PREENSÃO PALMAR (FPP) - DINAMOMETRIA: (1,25)

	1ª avaliação	2ª avaliação
1ª medida		
2ª medida		
3ª medida		
Precisou interromper o teste? Se sim, especificar o motivo		

ESPIROMETRIA:

CVF previsto: _____

VEF1 previsto: _____

VEF1/CVF previsto: _____

	Resultados
CVF	
VEF ₁	
VEF ₁ /CVF	
% previsto CVF	
% previsto VEF ₁	
% previsto VEF ₁ /CVF	
Normal? Restritivo? Obstrutivo?	
Precisou interromper o teste? Se sim, especificar o motivo	

Excluído do estudo??

() Sim Quando? _____ Motivo:

() Não

Observações:

**APÊNDICE C – ARTIGO “EFFECT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY WITH
TENOFVIR, LAMIVUDINE AND DOLUTEGRAVIR ON RESPIRATORY AND
PERIPHERAL MUSCLES STRENGTH IN PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS”**

Artigo formatado segundo normas da Revista: BMC Infectious Diseases

**Renata de Oliveira Cardoso¹, Juliana Barros Maranhão², Marco Aurélio de Valois Correia Júnior³,
Eduarda Lubambo Costa¹, Paulo Sérgio Ramos de Araújo^{4,5}.**

Federal University of Pernambuco
1235, Avenida Professor Moraes Rego
Cidade Universitária
Recife - PE
Postal Code: 50670-901

Manuscript type: Original research article

Corresponding author:

Renata de Oliveira Cardoso
dra.rcardoso@gmail.com
+55 (81) 991339684

3697 Ministro Marcos Freire Avenue
801 apartment, Casa Caiada
Olinda – PE, Brazil
Postal Code: 53130-540

ABSTRACT

Background: Some antiretrovirals (ARVs) cause muscle toxicity and their use has been attributed to beginning of respiratory and peripheral muscle weakness in people living with HIV/AIDS (PLWHA) on treatment. Dolutegravir (DTG) has been adopted by Brazil as a first-line regimen with Tenofovir/Lamivudine (TDF/3TC) since 2017, with low toxicity profile. Due to the short use of this regimen, we have not found data in the literature regarding its effects in the respiratory and peripheral muscles in PLWHA. The aim of this study was to compare respiratory and peripheral muscle strength before and after start of this new combined ART (TDF/3TC/DTG).

Methods: Descriptive, longitudinal and prospective study, observational and analytical with 41 PLWHA evaluated before the initiation of antiretroviral therapy (ART) (T0) which of these, 28 were reevaluated after more than 50 days of treatment (T1). The assessments of maximum functional capacity (six-minute walk test distance), maximal inspiratory (MIP) and expiratory (MEP) pressures and handgrip strength (HGS) were performed using standardized methods. In addition, laboratory data (CD4, CD4/CD8 ratio and viral load-VL) were collected. Shapiro-Wilk test was applied for normality while Fisher's exact test and t-test or Wilcoxon test were used for comparisons of categorical and continuous variables, respectively. Pearson or Spearman correlations were used according to data normality and p-value < 0.05 were considered significant for all analyzes.

Results: The frequency of peripheral muscle weakness in patients evaluated at T0 was 97.6%, while 31.7% had inspiratory and / or expiratory muscle weakness. HGS was positively correlated with CD4 ($p = 0.027$) and negatively correlated with VL ($p = 0.046$). Both MIP ($p = 0.0176$) and HGS ($p = 0.0018$) showed improvement in T1.

Conclusion: ART combined with TDF / 3TC / DTG increased MIP and HGS after more than 50 days of treatment. Cohort studies are needed to better understand the action of these medications on PLWHA musculature under treatment.

Keywords: Dolutegravir. Respiratory muscle weakness. Handgrip strength. HIV / AIDS.

Introduction

According to reported data by the United Nations group Program on Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV / AIDS) until 2018 there were 37.9 million people living with HIV/AIDS (PLWHA) in the world, 23.3 million with access to antiretroviral therapy (ART) (1) and, after almost four decades of the AIDS pandemic, HIV infection remains a major public health problem (2). Over the years, the scientific community has been trying to understand the effect of HIV on the infected organism, and studies have shown that PLWHA have a chronic inflammatory status caused

by the virus, and this is associated with factors such as immune activation, secondary to several causes (3). This persistent immune activation increases the rate of mitochondrial apoptosis induced by pro-inflammatory cytokines and HIV itself, impairing mitochondrial deoxyribonucleic acid (mtDNA) in untreated HIV-infected individuals. On the other hand, the association of cytotoxic effects of some antiretrovirals (ARVs) with this reduction in mtDNA could contribute to mitochondrial toxicity in patients on ART. Therefore, HIV infection alone seems to affect mitochondria, contributing to the mitotoxicity observed in individuals in use of ART (4).

ART has changed the natural course of the disease, turning it into a chronic condition, and immediate initiation of treatment has been recommended for all PLWHA, independently of their clinical and / or immune stage (5) aiming not only improving the quality of life of these individuals, but also reducing the risk of virus transmission. (6). The adherence to treatment controls viral replication, decreases immune activation and takes to preservation and / or restoration of the immune system in most patients (7,8), avoiding, then, complications of the HIV / AIDS complex, which include fatigue, disability, emergence of opportunistic infections (OIs) and muscle loss (9).

Although ARVs have short-term adverse effects, the most characteristic ones appear in the long term and are related to their mitotoxicity (8). Studies have suggested a correlation between ART and the incidence of skeletal mitotoxicity (10), peripheral muscle weakness (dynapenia) (11), inspiratory muscle weakness (IMW) (12) and expiratory muscle weakness (EMW) (13). The decline in handgrip strength (HGS) may contribute to decreased life expectancy and worse quality of life with aging (14). On the other hand, the IMW limits the volume of inhaled air before coughing, indirectly decreasing the maximal expiratory pressure (MEP), which is intrinsically linked to the ability of the respiratory muscles to maintain an effective cough. Thus, respiratory muscle weakness (RMW) is correlated with the onset of respiratory infections, as impaired cough is not able to promote removal of airway secretions (13,15).

Advances have been made in combating HIV infection in recent years, especially with improved ART (16,17) although it is believed that these new ARV drugs induces fewer metabolic disorders than older drugs such as mitotoxicity, their long-term effects are not yet completely understood (18,19). In this context emerged Dolutegravir (DTG), adopted by Brazil in January 2017, replacing Efavirenz (EFV), which was part of the old first-line scheme together with Tenofovir (TDF) and Lamivudine (3TC) (20). This new medication has a low profile of toxicity and interactions, besides having a high genetic barrier

to viral resistance, which causes the virus resistance to develop more slowly (8). While EFV has a favorable toxicity profile, leading to long-term suppression of viral replication (5), DTG does this same process within four weeks of treatment (21). The new drug increases the chance of viral suppression among adults by 42% compared to previous treatment using EFV. Since this drug was recently incorporated in Brazil, there are no studies in the literature regarding its effect on the respiratory and peripheral muscle strength of patients submitted to this treatment.

Methods:

We conducted a descriptive, longitudinal and prospective observational and analytical study that aimed to compare respiratory and peripheral muscle strength before and after more than 50 days of initiation of ART with Tenofovir / Lamivudine / Dolutegravir (TDF / 3TC / DTG). It was carried out with patients from a public outpatient clinic that offers referral treatment for HIV/AIDS in the city of Recife, the capital of the state of Pernambuco, an important medical center in Northeast Brazil. All ART-naïve patients aged 18 to 60 years were eligible. The sample size calculation was performed based on the first Brazilian study (13) which assessed pulmonary function in PLWHA, finding a 23% prevalence of IMW and EMW in this population. Taking into account these observations, we used the program WinPep (22) and the following criteria were adopted: probable population of 120 patients, 95% confidence interval, totaling a minimum sample of 84 patients. However, the sample size was small due to the low average enrollment of antiretroviral-naïve HIV-infected patients at the place of study and data collection period (between 4 and 5 patients per month). Thus, the recruitment was performed for convenience and consecutively and the screening through analysis of the medical records on the day before the medical appointment.

Evaluations were performed in two stages: T0 (before ARV use) and T1 (more than 50 days of ARVs). Those who were eligible and agreed to participate were included in the study after signing the informed consent form. Patients with active opportunistic infection, neuromuscular diseases, motor or cognitive sequelae, or who refused to participate in the study were excluded. Between the first and the second evaluation, the pulmonary function test was performed (through spirometry). For the second stage of the study, those who started ARV regimen other than TDF / 3TC / DTG, given up treatment, were transferred to another place of follow-up or refused to continue the study, and those who did not have time to perform the second evaluation were excluded from the study.

At T0 were collected the clinical (time since diagnosis of HIV infection in the first evaluation), biological (gender and race) and socio-economic (schooling and employment) characteristics, lifestyle (physical activity and smoking), presence of a record of systemic arterial hypertension (SAH) and / or diabetes mellitus (DM), as well as anthropometric assessments (weight, height, body mass index), muscle strength (peripheral through dynamometry, and respiratory through manovacuometry), functional capacity (six-minute walk test - 6MWT) and pre-ART immune status (CD4 and CD8 count and VL).

Dynamometry, which measures HGS, is probably the most commonly used method for characterizing human muscle strength in general (23) and was assessed by the portable hydraulic dynamometer (New Saehan Squeeze Dynamometer - SH 5008) - MSD Europe® with the participant seated in an armless chair, feet flat on the floor and hip and knee positioned at approximately 90° of flexion. . The shoulder of the tested limb adducted and in neutral rotation, 90° flexed elbow, forearm in neutral position and wrist between 0 and 30° of extension and between 0 and 15° of adduction. The hand of the untested limb resting on the same thigh, as advocated by the American Society of Hand Therapists (ASHT) (24). Three measurements were obtained at one minute interval, the highest value was considered. Men with values below 30 kgf and women below 20 kgf were considered with dynapenia (25,26).

Respiratory muscle strengths were assessed using an analog manovacuometer Murenas® - 120/+120cmH₂O, which assessed maximal inspiratory pressure (MIP) and MEP following internationally recommended maneuvering patterns (27). Predictive values for maximal respiratory pressures (MIP and MEP in cmH₂O) were calculated by adjusting gender and age using equations proposed in a previous study (28). The lower limit of each pressure was obtained by subtracting the value obtained by the regression equation for calculating the maximum respiratory pressures from the value obtained in the lower limit equation (LLE). The MIP and MEP results achieved by the subjects were considered normal when their values were within the range of the predicted and normal lower limit values, as adopted in a recent study on evaluation of respiratory function in PLWHA (13). Thus, we considered patients with IMW and / or EMW whose maximal respiratory muscle forces failed to reach the lower limit than predicted by the formula.

Functional capacity was assessed by walking distance in the six-minute walk test (6MWD) following American Thoracic Society (ATS) standards (29). The expected 6MWD was calculated on the basis of proposed formulas in a previous study (30), which take into account gender, height, age and weight, and the results were expressed in meters. The maximum distance traveled was used to assess submaximal functional capacity and was written in meters (m). Individuals who traveled the distance equal to or greater than expected, represented by the value obtained in the calculation of this formula, were considered to have satisfactory functional capacity. The test was performed twice, with a time interval of one hour between them, for learning purposes, which was considered the longest distance traveled between the two tests (29).

The immunological status of the patients was assessed by CD4 and CD8 counting, CD4/CD8 ratio, and viral load (VL), performed from the fasting patient's blood collection, where the technique used to quantify CD4 and CD8 counting (expressed in cells / mm³) was Flow Cytometry / BD Multitest / Facscalibur, and VL (copies / mL) by the HIV 1 PCR RealTime technique.

Spirometry was performed according to ATS standards (31), using a digital spirometer (MicroQuark® spirometer, Cosmed - Italy), based on the theoretical values for the Brazilian population defined by previous study (32). Three to eight trials were performed until three acceptable and two reproducible curves were obtained. Forced Vital Capacity (FVC), Forced Expiratory Volume in one second (FEV1) and Tiffeneau Index (ratio of FEV1 and FVC) were measured, measurements recorded in absolute values and predicted percentages, and the reproducible maneuver with the highest FEV1 value was selected (31).

The revaluation at T1 was carried out in the same way as at T0, except for the general data. Only one 6MWT was performed at this time, as the patient already knew how to perform it. The TDF / 3TC / DTG regimen and treatment adherence were checked at the time of reevaluation, with sufficient adherence being taken at least 80% of the medication to achieve viral suppression and maintenance (5).

Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for Social Science software - SPSS - for Windows version 22.0 (IBM, Chicago, IL, EUA) and GraphPad Prism® version 7.00 for Windows. Descriptive (sample characterization) and inferential statistics techniques were employed, using parametric or nonparametric tests for data analysis, depending on their distribution. The Shapiro-

Wilk test was applied for normality and the results presented as mean $\pm$ standard deviation or median with interquartile range (25% –75%), according to their distribution, as well as percentage values. Categorical comparisons were performed by Fisher's exact test and continuous comparisons by t-test or Wilcoxon test. Pearson or Spearman correlations, according to data normality, were performed to evaluate possible associations. The p -value < 0.05 was considered significant for all analyzes.

The study was approved by the Institutional Research Ethics Committee (CEP-CCS-UFPE / 2.419.043).

Results:

Patients follow-up:

Sixty-five patients were eligible, of which 24 were excluded (seven were younger than 18 years old, three were older than 60 years old, two had OI, one had a neurological problem, 12 refused to participate in the study and five were not evaluated by the researcher). Thus, 41 patients were included for evaluation at T0. Of these, 23 performed spirometry, but one of them failed to reproduce acceptable and reproducible curves, even after eight attempts, thus not having their examination recorded for analysis. Respiratory disorder was found in one patient by analyzing the Tiffeneau Index, classifying it as mild obstructive disorder. There was a 36.6% loss of patients during the follow-up study (four started another ARV regimen, four refused to continue the study, one abandoned treatment, one was transferred to another medical center and three did not have time enough to perform the second assessment), so there were evaluated 28 patients in T1.

Sample Characterization:

In T0, 41 patients were evaluated, with a mean age of 31.6 ± 6.5 years, 80.5% male. Only 29.3% had tertiary education and almost 30% of participants were unemployed. Regarding the practice of regular physical activity 76% of the patients reported physical inactivity, 39% were overweight and 15% with controlled hypertension, and most denied the habit of smoking. Patients who were reevaluated reported not having changed habits such as physical activity and smoking. Table 1 summarizes these findings.

Table 1. Biological, socioeconomic characteristics, comorbidities, pulmonary function, muscle strength, functional capacity of 41 Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients

Variables	TOTAL n = 41
Age (years) Mean $\pm$ SD	31.6 ($\pm$ 6.5)
Gender n (%)	
Male	33 (80.5%)
Female	8 (19.5%)
Race n (%)	
White	6 (14.6%)
Black/Brown	35 (85.4%)
Educational Status n (%)	
Unlettered	2 (4.9%)
Incomplete Elementary	6 (14.6%)
Complete Elementary	7 (17.1%)
Complete High School	14 (34.1%)
Incomplete High school	5 (12.2%)
Higher Education Complete	7 (17.1%)
Employment Bond n (%)	
Yes	13 (31.7%)
No	16 (39%)
Unemployed	12 (29.3%)
Body Mass Index kg/m^2	
Underweight (< 18.5)	2 (4.9%)
Normal weight ($\geq$ 18,5 and < 25)	23 (56.1%)
Overweight ($\geq$ 25 and < 30)	9 (22%)
Obesity ($\geq$ 30)	7 (17%)
Physical activity practice	
Yes	10 (24.4%)
No	31 (75.6%)

Smoking status	
Yes	15 (36.6%)
No	21 (52.2%)
Former smoker	5 (11.2%)
Systemic arterial hypertension (SAH)	
Yes	6 (14.6%)
No	35 (85.5%)
Diabetes mellitus (DM)	
Yes	1 (2.4%)
No	40 (97.6%)
Time of diagnosis of HIV infection at first assessment	
Less than 6 months	34 (82.3%)
6 months or more	7 (17.7%)
PLWHA	
With AIDS	16 (39%)
Without AIDS	25 (61%)
Pulmonary Function (*)	
FVC	4,7 ($\pm$ 0.5)
FVC (%)	100,5 ($\pm$ 8.9)
FEV ₁	3,8 ($\pm$ 0.5)
FEV ₁ (%)	100,1 ($\pm$ 8.9)
FEV ₁ /FVC	84,3 ($\pm$ 5)
FEV ₁ /FVC (%)	103,5 ($\pm$ 5.9)
Muscle strength	
MIP <i>cmH₂O</i>	120 (100-120)
MEP <i>cmH₂O</i>	120 (106-120)
HGS <i>Kgf</i>	16 (12.75-19)
Functional capacity – 6MWD <i>meters</i>	585 (526.5-644)

Values are expressed as frequency (%), mean ($\pm$ standard deviation) or median (interquartile value 25% -75%). SAH and DM: diagnosis reported by the individual; HIV: Human Immunodeficiency Vírus.

PLWHA: People living with HIV / AIDS. FVC: Forced Vital Capacity; FVC (%): percentage of expected FVC; FEV₁: Forced expiratory volume in one second; FEV₁ (%): percentage of predicted FEV₁; FEV₁/FVC: Tiffeneau Index; FEV₁/FVC (%): percentage of predicted FEV₁ / FVC. MIP: Maximal inspiratory pressure; MEP: Maximal expiratory pressure; HGS: handgrip strength. 6MWD: six-minute walk test distance. ^(*)Evaluated data from 22 patients.

Laboratory markers

Information on pre-ART immunological status (laboratory outcome of CD4, CD8 and VL) was available for 37 (90.2%) patients, with a mean CD4 462.9 ± 230.8 cells / mm³, and minimum viral load of 104 and maximum of 1999822 copies / mL. Of the patients with AIDS-defining illness, seven (43.8%) had moderate immunodepression (CD4 between 201 and 349 cells / mm³) and nine (56.2%) severe immunodepression (CD4 less than 200 copies / mm³). All patients had a subnormal CD4 / CD8 ratio (less than one) and detectable VC, where nine (22%) had high HIV-VC (above 100,000 copies / mL). A total of nine patients (21.9%) had late onset of ARV treatment (refers to the initiation of treatment with the patient having CD4 < 200 cells / mm³ or presence of AIDS-defining illness) (33).

Of the 28 patients reassessed at T1, six (21.4%) had no LT-CD4 and / or VL results. After more than 50 days of ART, three (10.7%) had improved immune response (CD4 / CD8 ratio greater than one) and 18 (64.3%) patients had maximum viral suppression (undetectable VL).

Muscle strength and functional capacity

From the total sample evaluated at T0, one patient did not show a reduction in HGS and two underwent the predicted 6MWD. There was a positive correlation between CD4 and HGS ($p = 0.027$) and a negative correlation between HGS and VL ($p = 0.046$) as described in table 2.

Table 2. Correlation between CD4 and Viral load and Inspiratory and Expiratory muscles strengths, Peripheral muscle strength and Six-Minute Walk Test Distance in 41 Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients

VARIABLE	CD4		VIRAL LOAD	
	r	p-value*	r	p-value*
MIP	-0.54	0.739	-0.173	0.293
MEP	0.292	0.064	-0.326	0.050
HGS	0.346	0.027	-0.321	0.046
6MWD	0.68	0.673	-0.057	0.732

* Spearman correlation. The values in bold denote statistical difference. MIP: Maximal inspiratory pressure; MEP: Maximal expiratory pressure; HGS: handgrip strength. 6MWD: six-minute walk test distance.

Prior to initiation of treatment for viral suppression, 40 (97.6%) patients had dynapenia and 13 (31.7%) had MIP and / or MEP below the expected value. When stratified in relation to the presence of RMW (inspiratory and expiratory muscle weakness) there was no significant correlation with CD4 and CD8 count, CD4/CD8 ratio and VL, as analyzed in Tables 3 and 4.

Table 3. Relationship between laboratory data (CD4, CD8, CD4 / CD8, HIV CV count) and Inspiratory muscle weakness in 41 Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients

VARIABLE	TOTAL	Inspiratory Muscle Weakness		
		YES	NO	p-value*
CD4	462.9 ± 230.8	522.9 ± 308.5	448.4 ± 283.4	0.548
CD8**	119.2 ± 563.1	912.5 ± 633.4	1273.1 ± 699.5	0.187
CD4/CD8**	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.373
Viral Load***	172062.9 ± 219876.9	387996 ± 309428.9	124827.5 ± 309428.9	0.384

*T-Test. Variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation; CD4 and CD8 count expressed in cells / mm³ of blood; Viral load expressed in copies / mL of blood. ** analysis performed with 38 individuals; *** analysis performed with 40 individuals.

Table 4. Relationship between laboratory data (CD4, CD8, CD4 / CD8, HIV CV count) and Expiratory muscle weakness in 41 Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients

VARIABLE	TOTAL	Expiratory Muscle Weakness		
		YES	NO	p-value*
CD4	462.9 $\pm$ 230.8	423.3 $\pm$ 321.8	475.7 $\pm$ 278.1	0.651
CD8**	119.2 $\pm$ 563.1	942.7 $\pm$ 557.2	1288.1 $\pm$ 723.8	0.137
CD4/CD8**	0.4 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.3	0.775
Viral Load***	172062.9 $\pm$ 219876.9	105520.2 $\pm$ 158300	192025.7 $\pm$ 467181.5	0.394

*T-Test. Variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation; CD4 and CD8 count expressed in cells / mm³ of blood; Viral load expressed in copies / mL of blood. ** analysis performed with 38 individuals; *** analysis performed with 40 individuals

When respiratory and peripheral muscle strengths were compared before and after more than 50 days of ART treatment, there was an increase in both MIP ($p = 0.0176$) and HGS ($p = 0.0018$) (Table 6).

Table 6. Inspiratory and expiratory muscle strength, peripheral muscle strength, and functional capacity in 28 people living with HIV/AIDS evaluated before and after more than 50 days of ART.

VARIABLE	ART treatment time		p-value*
	T0 (n= 41)	T1 (n= 28)	
MIP Md (25-75%)	120 (100-120)	120 (120-120)	0.0176

MEP Md (25-75%)	120 (106-120)	120 (108-120)	0.9336
HGS	16 (12.75-19)	18 (15-20.25)	0.0018
6MWD	585 (526.5-644)	600 (547.8-655.5)	0.8957

* Wilcoxon test; Values are expressed as median (interquartile value 25% -75%). Values in bold denote statistical difference. ART: antiretroviral therapy. MIP: Maximal inspiratory pressure; MEP: Maximal expiratory pressure; HGS: handgrip strength. 6MWD: six-minute walk test distance.

Discussion

This may be the first attempt to evaluate the effect of TDF / 3TC / DTG-based ARV regimen on the respiratory and peripheral muscle strength of PLWHA in treatment against HIV infection.

The sample evaluated consisted of 80.5% of men, a percentage higher than that reported by the latest HIV / AIDS epidemiological newsletter released by the Brazilian Ministry of Health (34), where it showed new cases of HIV infection of 68.6% in males. Regarding education, 65.9% of the subjects had studied until the end of high school. In addition, Brazil has been showing a reduction in the annual number of AIDS cases since 2013, however, the North and Northeast regions showed a growing trend in detection and in our study we detected the frequency of 39% of cases.

Most of our sample reported physical inactivity, and those who practiced physical activity maintained their activities during the period between T0 and T1, so this factor should not have influenced the outcomes of the outcomes found in our study. Those who were physically active had better muscle strength scores when compared to sedentary ones. A reasonable explanation for the association between HGS and inflammation is that muscle mass is a predictor of higher HGS and those who practice regular exercise tend to have higher muscle mass (35). Moreover, only 39% of the subjects were overweight. It is worth considering that, although the association between BMI and muscle strength was not measured in the present study, changes in body fat in PLWHA are associated with increased systemic inflammation and increased mortality (36).

The high prevalence of smoking among PLWHA is known when compared to the general population (5). Our sample consisted of 47.8% smokers and / or former smokers, although there was a presence of respiratory disorder in only one (4.3%) of the patients submitted to pulmonary function test. Emerging data suggest that there is a 34% prevalence of respiratory changes in PLWHA in the pre-ART

era (37), although we have not identified this relationship in our data set. We believe the small size of our sample may not have represented reality. On the other hand, it is believed that the timing of ART initiation has no significant short-term effect on the rate of lung function decline in HIV-positive individuals with CD4 above 500 cells / mm³ and antiretroviral-naïve HIV-infected patients (38).

Our results showed that almost 80% of patients started treatment within six months of being diagnosed with HIV infection. In this regard, antiretroviral-naïve HIV-infected patients are the leading source of drug-resistant viruses in developed countries. Moreover, phylogenetic findings have suggested that proliferation of infected cells prior to initiation of ART would be primarily responsible for residual viremia (39). This sustained viral replication promotes an immune / inflammatory response that cannot be reversed after a certain point. Given the relationship between inflammation and declining functional performance in PLWHA, regardless of age (36), the beginning of ARV treatment before reaching this point may prevent the state of persistent inflammation and immune activation by decreasing CD8 and monocyte - macrophage activation, supporting the hypothesis that activation of these cells could be reversed to levels normal with early ARTs (7), avoiding, then, the loss of functionality in this population.

Besides that, the above studies confirm the findings detected in the HIV-infected African population, which suggests that virus infection alone does not have adverse effects on HGS, but rather the effects of untreated HIV and systemic inflammation leading to accelerated loss of lean mass and metabolic imbalances, leading to the reduction of HGS, thus accelerating the process of fragility (40). Not less important, the normalization of PLWHA immune status is also a favorable outcome of HIV / AIDS treatment. An increase in CD4 count to 500 cells / mm³ or higher during ART is usually considered as optimal immune recovery. It has been verified that the postponing initiation of ART after more than 12 months of estimated date of seroconversion (passage from the first phase of HIV infection to the second, the latency phase), decreases the probability of restoring immune health in HIV-1 infected individuals (41,42).

The assessment of HGS has a good correlation with measurements of muscle function, such as knee extension and peak forced expiratory volume (43) besides being able to predict both death and disease from vascular causes (44). In this context, it is worth to alarming the results of our study, where 97.6% of PLWHA had dynapenia before the beginning of ART, in contrast to the 15.4% found in the

first study conducted in Brazilian Northeast evaluating the functional profile of PLWHA before treatment (37). Despite having recorded values of VL of the evaluated individuals, there was no description of this variable in the results, only of CD4 (403 ± 284 cel / mm³), a value lower than that recorded in our study (462.9 ± 230.8 cells / mm³). Thus, we believe that the high frequency of HGS below the predicted value found in our study is related to the high viremia of our population (172062.9 ± 219876.9 copies / mL), configuring systemic inflammatory status. This finding is in line with that obtained in the above-mentioned study, suggesting that HIV infection plays a role in promoting dynapenia in untreated patients. Likewise, it should be considered that men and women may react differently to HIV infection and ART use, so women may have less muscle strength than men (45), as found in a previous study (37). Our analyzes were not stratified by gender, as only 19.5% of our sample consisted of women.

Some authors believe that in PLWHA systemic biochemical abnormalities may occur, resulting in inspiratory muscle dysfunction, with weakness of this musculature (12). The initial evaluation of our study found that 31.7% of patients had IMW and / or EMW, with lower than expected MIP and MEP values, respectively. MEP is intrinsically linked to respiratory muscle capacity, and reduced values of this pressure imply various physical and pulmonary conditions, including neuromuscular disorders (13).

In the light of the results of previous studies, which indicated that HGS measurements would not be an adequate substitute for well-controlled clinical performance testing in PLWHA. (46), we performed the 6MWT assessment in order to obtain more robust data regarding the functional capacity of this population. In the evaluation performed before starting treatment for infection, 95.12% of the subjects did not reach the predicted 6MWD, corroborating a study in antiretroviral-naïve HIV-infected patients, which also found lower than expected 6MWD values in both genders (37). Our results also support those obtained in a study conducted with PLWHA, which observed an influence of CD4 lower than 200 cells / mm³ on inspiratory muscle strength and 6MWD (12). Like these authors, we agree that this happens due to HIV infection, because the patients in our study had high viremia at the time of the first assessment, and HIV alone could have a negative influence on functional capacity in these individuals. It is also noteworthy that the high frequency of dynapenia may explain non-compliance with the 6MWD, as reduced muscle strength may contribute to the feeling of fatigue and functional limitation (47).

Of the PLWHA evaluated at T0, 61% had no immunosuppression, in other words, had CD4 count above 350 copies / mm³, and this showed a positive correlation with HGS. So all patients without compromised immune system presented higher values of HGS. These findings contradicted those found in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) substudy (36), an American cohort that evaluated for 30 years (1994-2014) a large population of HIV-infected gay and bisexual men, where no association was found between HGS and current CD4 or nadir CD4. Additionally, another study conducted in Africa also found no independent effects between CD4 count and HGS in a cross-sectional analyzes (40). On the other hand, considering that a previous study found concentrations of Interferon Gamma-Induced Protein 10 (IP-10), an immune activation biomarker, associated with low CD4 levels (48), we suggest that the best HGS values found in the higher CD4 patients would be due to the lower inflammatory status in these patients. However, due to the absence of inflammation markers collection at the time of the evaluations, we cannot conclude the existence of this association.

HGS values obtained in the evaluation before the initiation of ART showed a negative correlation with VL. In this way, lower HGS values correlated with high levels of VL. Given these observations, we hypothesized that this reduction in HGS would be associated with the inflammatory status caused by high viremia. This hypothesis is supported by a previous study, which found a relationship between IP-10 concentrations with high VL, even suggesting that this biomarker may be associated with HIV pathogenesis and immune depletion (48). In addition, our findings also corroborate those found in the substudy, suggesting that VL cumulative increased exposure seems to be an important factor in the decline in HGS, and further highlights the importance of early initiation of ART (14).

Considering reduction in muscle strength may contribute to the feeling of fatigue and functional limitation (47), HGS provides data not available from routine clinical and laboratory evaluations. Thus, the measurement of this variable during follow-up with the infectologist may provide additional information for risk stratification during the evaluation of outpatient PLWHA.

In our study, the frequency of RMW in antiretroviral-naïve HIV-infected patients was greater than 30%, however, this weakness did not correlate with CD4 and CD8 count, CD4/CD8 ratio, and VL. This results may have been influenced by the small sample size. MIP measurement is earlier than changes in lung volume to diagnose inspiratory weakness. MEP has a low accuracy to predict coughing capacity, as it generates a high false positive index for EMW, and may overestimate the number of patients with

EMW, since low values are caused by submaximal efforts or leakage around the mouthpiece, which is frequent in patients with facial muscle weakness. Both depend on the coordination between the evaluated and the examiner, so a low value may not mean weakness, but lack of collaboration of the evaluated subject (49). We believe that this did not interfere with the results of our study, since 65.9% of the sample had a medium level of education, having completed at least high school, obtaining a good understanding of the commands given to perform the tasks evaluations, besides that the vast experience of the examiner's in such evaluations.

Newer medications tend to cause less mitotoxicity. Thus, the incidence of this toxicity may be decreasing even as more patients are submitted to treatment with Reverse Transcriptase Nucleoside Inhibitors (NTRs) such as Tenofovir and Lamivudine (50). Furthermore, studies indicate that DTG is a useful drug in terms of rapid virologic suppression in patients with good treatment adherence (21), showing superiority over the previous regiment containing EFZ. Our results showed a significant increase in MIP and HGS after more than 50 days of ART, presumably through control of viral replication and subsequent reduction of inflammation and immune activation, as more than 80% of patients progressed to undetectable VL in this period. This effect is hypothesized to be mediated by ART's ability to reduce inflammation, immune activation, and endothelial dysfunction by suppressing HIV replication (7). Conclusive findings in previous research support our theory. The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA), conducted in England with an eight-year follow-up showed that higher HGS would be associated with lower levels of inflammation (35). In another interesting study of hospitalized patients with and without TB, proved that higher levels of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) but not Interleukin-6 (IL-6) were associated with a reduction in MIP, MEP and HGS (47). In addition, previous study data pointed out that HGS appears to steadily increase over time for ART in men, although it has stabilized after the first 12 weeks of treatment in women (40), corroborating with our findings.

Notably, the loss of 36.6% of patients during follow-up associated with the short interval between evaluations denotes a major limitation of our study. The loss to follow-up of HIV infected patients is a problem that is frequently reported on in the literature (51) and even registered in the HIV-Brazil Cohort, with the highest proportion of loss (50.4%) in the first year of follow-up, identifying the Northeast as the second largest region of loss of follow-up of patients (52). The fact that we conducted our study at a single state referral center for HIV treatment may have caused some bias. Similarly, the decrease in sample size over time limits our statistical power, although it is highly relevant, since most patients had

dynapenia, even without major functional impairment. We found important, although weak, correlations between HGS and CD4 count and VL, but the lack of collection of immune activation markers such as IL-6, TNF- α and C-reactive protein (CRP) at T0 and T1 prevented the analysis of the inflammatory status of the patients at the time of the evaluation and it was not possible to establish a causal relationship between these variables. The instrument used to evaluate MIP and MEP, the analog manovacuometer, was limited to maximal pressures of 120 cmH₂O and could have underestimated our results. However, the cost, availability, and ease of use may determine whether the techniques are best suited to clinical practice or useful for research (26). In this context, we chose to use a lower cost instrument in order to try to reproduce as much as possible the reality of the public hospital service.

Considering these observations, it is worth highlighting that this is the first study to evaluate the association between HGS and CD4 count and VL, as well as the effect of ART combined with TDF / 3TC / DTG on PLWHA musculature. Longitudinal studies with longer follow-up time allow a more accurate assessment, establishing a causal relationship.

Conclusions

The findings of this research showed impairment in overall functional capacity and high frequency of dynapenia in PLWHA before the onset of ARVs, and that HGS was directly correlated with CD4 count and inversely correlated with VL. In addition, there was an increase in MIP and HGS after more than 50 days of HIV treatment. Future studies are needed to better understand the effect of TDF/3TC/DTG combined ART on the respiratory and peripheral muscle strength of PLWHA under treatment, and may contribute to the implementation of systematic outpatient muscle strength assessment of these patients in an attempt to early diagnose the functional injury of these individuals, allowing them to be referred to an appropriate rehabilitation service, in order to avoid hospitalizations for respiratory infections resulting from the loss of the respiratory muscles.

Abbreviations

3TC: Lamivudine; 6MWD: Six-minute walk test distance; 6MWT: Six-minute walk test; AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome; ART: antiretroviral therapy; ARVs: antiretrovirals; ASHT: American

Society of Hand Therapists; ATS: American Thoracic Society; CRP: C-reactive protein; DM: Diabetes mellitus; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; ELSA: English Longitudinal Study of Ageing; EMW: Expiratory muscle weakness; FEV1: Forced Expiratory Volume in one second; FEV1/FVC: Tiffeneau Index; FVC: Forced Vital Capacity; HGS: handgrip strength; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IL-6: Interleukin-6; IMW: Inspiratory muscle weakness; IP-10: Interferon Gamma-Induced Protein 10; LLE: Lower limit equation; MACS: Multicenter AIDS Cohort Study; mtDNA: mitochondrial deoxyribonucleic acid; OIs: Opportunistic infections; MEP: Maximal expiratory pressure; MIP: Maximal inspiratory pressure; NTRs: Reverse Transcriptase Nucleoside Inhibitors; PLWHA: People living with HIV / AIDS; RMW: Respiratory muscle weakness; SAH: Systemic arterial hypertension; T0: before the initiation of antiretroviral therapy; T1: after more than 50 days of treatment; TDF: Tenofovir; TDF/3TC/DTG: Tenofovir/Lamivudine/Dolutegravir ART scheme; TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha; VL: Viral load.

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Institutional Research Ethics Committee (CEP-CCS-UFPE / 2.419.043) for the publication of this work. Free and informed consent was obtained from all participants. A copy of the written consent of the ethics committee of the Federal University of Pernambuco is available for review by the chief editor of this journal. The authors declare that the procedures followed the regulations established by the local ethics committee of the Federal University of Pernambuco. All records remain confidential and kept by the corresponding author.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and materials

The data supporting the results of this study are in the possession of the corresponding author, but as restrictions apply the availability of these data, which were used under license for the current study and are therefore not publicly available. However, data are available from the authors upon reasonable request and permission of the Federal University of Pernambuco.

Competing interests

The authors have no potential competing interest regarding the research, authorship and / or publication of this article.

Funding

Nonexistent.

Authors' contributions

ROC performed data collection (muscle strength and maximal functional capacity assessments). JBM and PSRA contributed to the design of the study, critically revised the manuscript. MAVCJ performed data analysis. ELC performed the evaluation of the pulmonary function of the patients. ROC and PSRA are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All authors approved the version being published.

Acknowledgement

For patients who make a participation in this research available, where they often sacrifice themselves for it, can be realized.

Authors' information

¹Center for Health Sciences, Federal University of Pernambuco - UFPE, Recife, PE - Brazil.

²Pernambuco Cancer Hospital – HCP

³Department of Physical Education and Hebiatrics, University of Pernambuco - UPE, campus Recife, PE - Brazil

⁴Department of Tropical Medicine – UFPE.

⁵Aggeu Magalhaes Institute – Oswaldo Cruz Foundation

REFERENCES

1. UNAIDS. UNAIDS DATA 2019. 2019;
2. Touw M. Update on Human Immunodeficiency Virus. *Physician Assist Clin* [Internet]. 2017;2(2):327–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpha.2016.12.013>
3. Brites C. Inflamação e coagulação em pacientes infectados pelo HIV-1. *Educ médica Contin - BJID*. 2016;2(4):118–23.
4. Maagaard A, Kvale D. Mitochondrial toxicity in HIV-infected patients both off and on antiretroviral treatment: A continuum or distinct underlying mechanisms? *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(5):901–9.
5. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo. 2018. 412 p. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
6. Montaner JSG, Lima VD, Harrigan PR, Lourenço L, Yip B, Nosyk B, et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and hiv transmission: The “HIV treatment as prevention” experience in a Canadian setting. *PLoS One*. 2014;9(2):1–10.
7. Beltran LM, Rubio-Navarro A, Puig J, Amaro-Villalobos MJ, Egido J, García-Puig J, et al. Influence of immune activation and inflammatory response on cardiovascular risk associated with the human immunodeficiency virus. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;35.
8. Bernal F. Farmacología De Los Antirretrovirales. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2016;27(5):682–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864016300943>

9. Mbada CE, Onayemi O, Ogunmoyole Y, Johnson OE, Akosile CO. Health-related quality of life and physical functioning in people living with HIV/AIDS: a case-control design. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2013;11(JUNE):106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23802924><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3698161>
10. Calza L, Danese I, Colangeli V, Vandi G, Manfredi R, Girometti N, et al. Skeletal muscle toxicity in HIV-1-infected patients treated with a raltegravir-containing antiretroviral therapy: a cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2014;30(12):1162–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25369244>
11. Madeddu G, Socio GVL De, Ricci E, Quirino T, Orofino G, Carezzi L, et al. Muscle symptoms and creatine phosphokinase elevations in patients receiving raltegravir in clinical practice: Results from the SCOLTA project long-term surveillance. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;45(3):289–94.
12. Jerônimo FS, Alves GN, Cipriano Jr. G, Vieira PJC, Güntzel AM, Chiappa GR. Factors associated with inspiratory muscle weakness in patients with HIV-1. *Brazilian J Infect Dis*. 2015;19(1):1–7.
13. Morsch Passos AI, Couto ER, Rezende SM De, 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(4):544–9.
14. Schrack JA, Jacobson LP, Althoff KN, Erlandson KM, Jamieson BD, Koletar SL, et al. Effect of HIV-Infection and Cumulative Viral Load on Age-Related Decline in Grip Strength. *AIDS*. 2016;30(17):2645–52.
15. Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing Cough as a Defense Mechanism and as a Symptom. A Consensus Panel Report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998;114(2):133S-181S.
16. SOUSA AIA., PINTO JUNIOR VL. Carga viral comunitária do HIV no Brasil , 2007 – 2011 : potencial impacto da terapia antirretroviral (HAART) na redução de novas infecções. *Rev bras epidemiol*. 2016;19(3):582–93.
17. Presti RM, Flores SC, Palmer BE, Atkinson JJ, Lesko CR. Mechanisms Underlying HIV-Associated Noninfectious Lung Disease. *Chest* [Internet]. 2017;1–8. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.154>
18. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013;13(11):964–75. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70271-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70271-8)
 19. Payne BAI, Hollingsworth KG, Baxter J, Wilkins E, Lee V, Price DA, et al. In vivo mitochondrial function in HIV-infected persons treated with contemporary anti-retroviral therapy: A magnetic resonance spectroscopy study. *PLoS One*. 2014;9(1).
 20. Ministério da Saúde. Nota Informativa 007 - protocolo de uso ARV - 2017 [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 19]. p. 1–6. Available from: [http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/Nota Informativa 007 - protocolo de uso ARV - 2017.pdf](http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/Nota%20Informativa%20007%20-%20protocolo%20de%20uso%20ARV%20-%202017.pdf)
 21. Todd S, Rafferty P, Walker E, Hunter M, Dinsmore W, Donnelly C, et al. Early clinical experience of dolutegravir in an HIV cohort in a larger teaching hospital. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2017;28(11):1074–81. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462416688127>
 22. Abramson JH. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. 2004;10:1–10.
 23. Bohannon RW, Wang YC, Yen SC, Grogan KA. Handgrip Strength: A Comparison of Values Obtained From the NHANES and NIH Toolbox Studies. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc*. 2019;73(2):1–9.
 24. Severijns D, Lamers I, Kerkhofs L, Feys P. Hand grip fatigability in persons with multiple sclerosis according to hand dominance and disease progression. *J Rehabil Med*. 2015;47(2):154–60.
 25. Schlüssel MM, dos Anjos LA, de Vasconcellos MTL, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: A population-based study. *Clin Nutr*. 2008;27(4):601–7.
 26. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
 27. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99:696–702.
 28. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian J Med Biol Res*.

- 1999;32(6):719–27.
29. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–7.
 30. ENRIGHT, Paul L; SHERRILL DL. Reference Equations for the Six-Minute Walk.pdf. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1384–7.
 31. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
 32. Pereira CADC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397–406.
 33. Pacheco PRG, Zara ALSA, Silva E Souza LC, Turchi MD. Late Onset of Antiretroviral Therapy in Adults Living with HIV in an Urban Area in Brazil: Prevalence and Risk Factors. *J Trop Med*. 2019;2019.
 34. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: HIV/AIDS. Brasília [Internet]. 2018; Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2018>
 35. Smith L, Yang L, Hamer M. Handgrip strength, inflammatory markers, and mortality. *Scand J Med Sci Sport*. 2019;(January):1190–6.
 36. Crawford KW, Li X, Xu X, Abraham AG, Dobs AS, Margolick JB, et al. Lipodystrophy and Inflammation Predict Later Grip Strength in HIV-Infected Men: The MACS Body Composition Substudy. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2013;29(8):1138–45. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2013.0020>
 37. Léo AP, Rodriguez-Prieto I, Lins L, Neto MG, Brites C. Association Between Health-Related Quality of Life and Physical Functioning in Antiretroviral-Naïve HIV-Infected Patients. *Open AIDS J*. 2018;12(1):117–25.
 38. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Collins G, Aagaard B, Atako NB, Bakowska E, et al. Pulmonary effects of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-positive individuals: a nested substudy within the multicentre, international, randomised, controlled Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(12):980–9.
 39. Bandera A, Gori A, Clerici M, Sironi M. Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2019;48:24–32. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.03.003>

40. Filteau S, PrayGod G, Woodd SL, Friis H, Heimbürger DC, Koethe JR, et al. Nutritional status is the major factor affecting grip strength of African HIV patients before and during antiretroviral treatment. *Trop Med Int Heal*. 2017;22(10):1302–13.
41. Okulicz JF, Le TD, Agan BK, Camargo JF, Landrum ML, Wright E, et al. Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1-infected individuals. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):88–99.
42. Sun Y, Fu Y, Zhang Z, Tang T, Liu J, Ding H, et al. The investigation of CD4 + T-cell functions in primary HIV infection with antiretroviral therapy. *Med (United States)*. 2017;96(28):1–9.
43. Russell MK. Functional assessment of nutrition status. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(2):211–8.
44. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet [Internet]*. 2015;386(9990):266–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62000-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6)
45. Santos FB, Conceição-Machado MEP da, Sampaio E de J, Ramos LB, Barreto-Medeiros JM. Reduction of relative handgrip strength and cardiometabolic risk in individuals with HIV/AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52(0):1–5.
46. Richert L, Mercié P, Bruyand M, Dabis F, Bonnet F, Chêne G, et al. Handgrip strength is only weakly correlated with physical function in well-controlled hiv infection: Anrs co3 aquitaine cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(1):25–7.
47. Skupien EC, Lazzari TK, Coutinho SE, Silva DR. The relation between leptin and inflammatory markers with respiratory and peripheral muscle strength in tuberculosis: A case control study. *Clin Respir J*. 2018;12(11):2559–65.
48. Mhandire K, Mlambo T, Zijenah LS, Duri K, Mateveke K, Tshabalala M, et al. Plasma IP-10 Concentrations Correlate Positively with Viraemia and Inversely with CD4 Counts in Untreated HIV Infection. *Open AIDS J*. 2017;11(1):24–31.
49. Caruso P, Albuquerque ALP, Santana P V., Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Métodos diagnósticos para avaliação da força muscular inspiratória e expiratória. *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):110–23.
50. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A Review of the Toxicity of HIV Medications.

- J Med Toxicol. 2014;10(1):26–39.
51. Jannat-Khah DP, Unterbrink M, McNairy M, Pierre S, Fitzgerald DW, Pape J, et al. Treating loss-to-follow-up as a missing data problem: A case study using a longitudinal cohort of HIV-infected patients in Haiti. BMC Public Health. 2018;18(1):1–11.
 52. Grangeiro A, Escuder MM, Cassanote AJF, Souza RA, Kalichman AO, Veloso V, et al. The HIV-Brazil Cohort study: Design, methods and participant characteristics. PLoS One. 2014;9(5).

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COMBINADA COM TENOFOVIR, LAMIVUDINA E DOLUTEGRAVIR NA FORÇA MUSCULAR DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

Pesquisador: RENATA DE OLIVEIRA CARDOSO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79171817.7.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.419.043

Apresentação do Projeto:

O projeto "Efeito da terapia antirretroviral combinada com Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir na força muscular de pessoas vivendo com HIV/AIDS" tem como responsável a Mestranda em Ciências da Saúde pela UFPE, Renata de Oliveira Cardoso, tendo como orientador o Prof. Dr. Marco Aurélio de Valois Correia Junior e como co-orientadora a Prof. Dra. Juliana Barros Maranhão, ambos da Universidade de Pernambuco – UPE. Também participam desta pesquisa Eduarda Lubambo Costa e Éden Arthur Santos Silva. Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo de caráter observacional com seleção consecutiva, no qual pessoas vivendo com HIV/AIDS sem terapia antirretroviral serão submetidos à avaliação das forças musculares respiratória e periférica, bem como tolerância ao exercício e qualidade de vida em três momentos: antes do início da terapia antirretroviral combinada com Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir, um mês e cinco a seis meses de após o uso desse esquema antirretroviral. O grupo do estudo será composto por 84 pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Comparar a força muscular respiratória e periférica, além da qualidade de vida de pessoas vivendo com HIV/AIDS antes do início da terapia antirretroviral combinada com TDF + 3TC + DTG e após o

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 2.419.043

início do tratamento.

Objetivos Específicos

- Caracterizar a amostra quanto as variáveis a serem analisadas: sexo, idade, tabagismo, rendimento salarial, queixas respiratórias, CD4, CD8, CV, hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas, CPK, risco cardiovascular, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), distância percorrida no TC6 (DTC6), escore do questionário HAT-QoL, pressão respiratória inspiratória (PI_{máx}), a pressão respiratória expiratória (PE_{máx}), força de preensão palmar (FPP), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), e a relação VEF1/CVF;
- Mensurar a PI_{máx}, PE_{máx}, FPP, DTC6, volumes e capacidades pulmonares (CVF, VEF1 e VEF1/CVF), escore do questionário HAT-QoL, risco cardiovascular, CD4, relação CD4-CD8, CV, CPK e hemoglobina antes do início da terapia antirretroviral combinada com TDF + 3TC + DTG;
- Comparar as variáveis supracitadas com os obtidos nas reavaliações em dois tempos: após 1 mês de uso da terapia antirretroviral combinada com TDF + 3TC + DTG, e de 5 a 6 meses após o início do tratamento;
- Correlacionar os valores obtidos de PI_{máx}, PE_{máx}, FPP, DTC6 e volumes e capacidades pulmonares entre si, nos três momentos da avaliação, com níveis de CD4, CPK, hemoglobina e carga viral;
- Verificar a associação entre PI_{máx}, PE_{máx}, FPP e DTC6.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de um estudo observacional, sem nenhum tipo de intervenção, os riscos esperados são referentes à avaliação. Além da tomada de tempo do paciente para responder os questionários e participar da avaliação, cujos procedimentos a serem executados poderão apresentar os seguintes efeitos colaterais: cansaço, falta de ar, tontura, dor de cabeça e/ou dor de ouvido, queda durante o teste de caminhada, além de constrangimento durante o preenchimento dos questionários ou caso algum desses efeitos ocorra. Para minimizar esses riscos, a avaliação será feita em ambiente reservado, de forma padronizada, com tempo suficiente para o participante responder aos questionamentos, realizar os testes físicos e respiratórios, bem como se restabelecer ao final caso seja necessário. A equipe irá esclarecer sobre as técnicas a serem realizadas na assinatura do TCLE e no momento de avaliação novamente, assim como realizar

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 2.419.043

encaminhamentos e garantir acompanhamento médico gratuito caso algum evento adverso ocorra.

Benefícios:

Os autores relatam que os voluntários irão se beneficiar de uma avaliação mais específica e acurada, a fim de diagnosticar possíveis acometimentos que normalmente não seriam percebidos devido à falta de avaliação sistemática e rotineira no ambiente ambulatorial. Os pacientes receberão esclarecimentos sobre os achados da pesquisa (através de contato posterior por telefone), e caso apresentem algum comprometimento, serão orientados e encaminhados, juntamente com os laudos obtidos, ao serviço de referência de reabilitação. Aos demais pacientes que não apresentarem qualquer acometimento, serão reforçadas as boas práticas para que seja garantida sua saúde. Os benefícios a longo prazo incluem a possibilidade de auxílio em novos direcionamentos na assistência dessa população, como consequência dos resultados dessa pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem fundamentado com detalhamento metodológico e fundamentação teórica. Serão incluídos pacientes com diagnóstico de infecção por HIV através do exame sorológico e teste rápido, sem início prévio de terapia antirretroviral combinada. Para avaliação do nível de atividade física, o voluntário responderá a versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), traduzido e validado para o Brasil. Após a resposta do IPAC, será feita uma entrevista para avaliar o nível de atividade física do voluntário nos últimos seis meses. O recrutamento será realizado conforme a demanda espontânea do serviço de referência até alcançar a amostra calculada prevista de 84 pacientes. Os custos estarão relacionados aos equipamentos necessários para os procedimentos da pesquisa, bem como desinfecção do material utilizado e impressão de cópias e documentos para registro e análise dos dados. Todas as despesas serão custeadas pela pesquisadora responsável do projeto de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora responsável anexou folha de rosto assinada pelo Coordenador da Pós-Graduação em Ciências da Saúde; projeto de pesquisa completo com o questionário que será aplicado em anexo; Carta de anuência do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital da Clínicas da UFPE, em nome da pesquisadora principal; Declaração de Vínculo da pesquisadora principal como aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde; Termo de Consentimento Livre

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 2.419.043

e Esclarecido para maiores de 18 anos ou emancipados; Termo de Compromisso e Confidencialidade assinado pela pesquisadora responsável e os currículos dos cinco pesquisadores envolvidos no projeto.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 2.419.043

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1013357.pdf	20/10/2017 12:57:40		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto1710.docx	20/10/2017 12:57:01	RENATA DE OLIVEIRA CARDOSO	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	20/10/2017 12:56:37	RENATA DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERenata.docx	20/10/2017 12:56:18	RENATA DE OLIVEIRA CARDOSO	Aceito
Folha de Rosto	folharosto2.pdf	20/10/2017 12:14:41	RENATA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	declaracaoMESTRADO.jpg	17/10/2017 22:48:09	RENATA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	TermoConfidencialidade.jpg	17/10/2017 22:45:42	RENATA DE OLIVEIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	17/10/2017 21:44:12	RENATA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	CLEden.pdf	17/10/2017 21:32:02	RENATA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	CLEduarda.pdf	17/10/2017 21:31:47	RENATA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	CLMarco.pdf	17/10/2017 21:31:26	RENATA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	CLJuliana.pdf	17/10/2017 21:31:06	RENATA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	CLRenata.pdf	17/10/2017 21:30:39	RENATA DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartadeAnuenciaRenataCardoso.pdf	17/10/2017 21:27:27	RENATA DE OLIVEIRA CARDOSO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



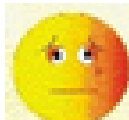
Continuação do Parecer: 2.419.043

RECIFE, 06 de Dezembro de 2017

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO B – ESCALA DE BORG

ESCALA DE BORG ADAPTADA PERCEPÇÃO DE ESFORÇO		
0	REPOUSO	
1	DEMASIADO LEVE	
2	MUITO LEVE	
3	MUITO LEVE-LEVE	
4	LEVE	
5	LEVE-MODERADO	
6	MODERADO	
7	MODERADO-INTENSO	
8	INTENSO	
9	MUITO INTENSO	
10	EXAUSTIVO	
facebook.com/mulherexercicio.schutte		

ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA



HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFPE SERVIÇO DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

CARTA DE ANUENCIA

Declaro para os devidos fins que aceito a pesquisadora Renata de Oliveira Cardoso, a desenvolver o seu projeto de pesquisa ***"Efeito da terapia antirretroviral combinada com tenofovir, lamivudina e dolutegravir na força muscular de pessoas vivendo com HIV/aids"*** que está sob a orientação dos pesquisadores Marco Aurélio de Valois Correia Junior e Juliana Barros Maranhão e que alocará pacientes de nossa unidade de atendimento ambulatorial. Esta autorização está condicionada ao cumprimento da pesquisadora aos requisitos da resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a mesma a utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas. Antes de iniciar a coleta de dados a pesquisadora deverá apresentar a esta instituição o parecer consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos, credenciado ao sistema CEP/CONEP.

Recife, 04 de outubro de 2017.

Paulo Sérgio Ramos de Araújo
 Profº Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo
 Chefe do Serviço de DIP - HC/UFPE

Paulo Sérgio Ramos Araújo
 Médico Infectologista
 CPqAM / FIOCRUZ
 CRM: 11049 - SIAPE: 2293969

Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE - CEP: 50670-901 | Fone PABX: (81) 126 8000