UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO- UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE- CCBS
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/ AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIVHV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Fatores de associação para desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

Isabela Melo Da Silva

RIO DE JANEIRO

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO- UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE- CCBS
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/ AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIVHV

Fatores de associação para desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

Isabela Melo Da Silva

Sob a orientação da professora
Vívian Pinto de Almeida

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em HIV/ AIDS e Hepatites Virais na área de Doenças Infecciosas e Parasitárias

RIO DE JANEIRO

2019

Catalogação informatizada pelo(a) autor(a)

d586 da Silva, Isabela Melo
Fatores de associação para desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) / Isabela Melo da Silva. -- Rio de Janeiro, 2019.
62f

Orientador: Vívian Pinto de Almeida.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2019.

1. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) . 2. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS ou SIDA). 3. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). 4. Fatores de risco. I. de Almeida, Vívian Pinto, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO- UNIRIO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE- CCBS

PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/ AIDS E HEPATITES VIRAIS

MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIVHV

ISABELA MELO DA SILVA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em **infecção HIV/ AIDS e Hepatites Virais** na área **DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 25 DE MARÇO DE 2019.

Prof. Dra. Vívian Pinto De Almeida
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Prof. Dr. Daniel Aragão Machado
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Prof. Me. YVES RAPHAEL DE SOUZA
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Prof. Me. ARTHUR FERNANDES CORTEZ
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (suplente interno)

Prof. Me. MÔNICA CRUZ
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) (suplente externo)
Instituto Nacional De Infectologia (INI/Fiocruz)

DEDICATÓRIA

Dedico este Mestrado à minha família e ao meu marido, Rodrigo. Vocês são meu bem precioso e o motivo de nunca desistir. Dedico mais esta vitória a vocês.

EPÍGRAFE

“Que darei eu ao Senhor, por todos os benefícios que me tem feito?”

Salmos 116:12

AGRADECIMENTOS

À Deus, toda minha gratidão! Por estar comigo em todos os momentos da minha vida, por tudo que consegui até aqui. E por ser minha força, minha paz, minha fonte inesgotável, por ser tudo, absolutamente tudo que preciso!

Aos meus pais que nunca mediram esforços para dar a mim tudo que muitas vezes nunca conseguiram.

Em todos os momentos de dificuldades, que não foram poucos, me ensinaram a perseverança e a nunca desistir! Que abriram de muita coisa para que pudesse ter educação, e as oportunidades que tenho hoje. A vocês todo meu amor e gratidão para sempre!

Ao meu irmão, que tem sido um exemplo de perseverança, humildade e me mostra a cada dia que o amor de Deus pode tudo!

Ao marido querido, meu presente de Deus, meu melhor amigo, todo o meu amor e toda minha gratidão por toda paciência, incentivo, palavras de ânimo e conselhos. Desde a minha formação sempre esteve ao meu lado, me incentivando a ser um profissional melhor e fazer o melhor pelos que precisam. Te amo e agradeço a Deus por ter você em minha vida!

À minha orientadora, Vívian Pinto, que me atura desde a residência! Os meus mais sinceros sentimentos de gratidão! Por me ensinar ser uma profissional melhor, uma residente melhor e agora, mestre! Tudo que eu puder expressar em palavras será pouco para agradecer por todo conhecimento, toda paciência, toda perseverança, amor e amizade! Você é uma orientadora maravilhosa e foi uma mãe para mim, mesmo você dizendo: "eu não tenho idade pra ter uma filha deste tamanho!" Muito obrigada por tudo mais uma vez! Você é um exemplo de profissional!

À minha co - orientadora, Dra. Denise Medeiros, muito obrigada por toda paciência e ensinamentos. A senhora também é um grande exemplo pra mim! Foi uma honra poder aprender com a senhora, seja no CTI ou no ambulatório!

À enfermeira Rosângela, que me ajudou demais a conseguir os pacientes. Não sei o que seria deste trabalho sem ela.

Aos Professores Yves de Souza, Dario Hart, Mônica Cruz e Daniel Aragão, que compuseram as bancas examinadoras, pela participação e grande contribuição para meu aprendizado e formação neste momento tão esperado.

Aos pacientes que participaram espontaneamente deste trabalho, meu carinho e agradecimento.

À Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e ao Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, minha segunda casa, minha gratidão pela oportunidade de me proporcionar primeiro a experiência da residência multiprofissional, a qual acrescentou muito a mim e à minha vida profissional, me tornando não só um profissional, mas uma pessoa melhor. E agora por me proporcionar a realização de sonho, minha Dissertação de Mestrado. Seguirei com todos os ensinamentos recebidos.

Enfim... agradeço a todos por tudo até aqui!

LISTA DE SIGLAS

CAT – *COPD Assessment Test*

CPT – Capacidade Pulmonar Total

CRI - Inibidores de co-receptores CCR5

CV – Carga Viral

CVF – Capacidade Vital Forçada

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FEF máx – Fluxo Expiratório Máximo

GOLD – *Global Initiative for Lung Disease*

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

IF - Inibidores de fusão

IMC – Índice de Massa Corporal

IP - Inibidores de protease

INSTI - Inibidor de Transferência de Cadeia de Integrase

ITRN - Inibidor da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo

ITRNN - Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleósidos

ITRNt - Inibidores Transcriptase Reversa Análogos Nucleotídicos

LTCD4 – Linfócitos T CD4

mm^3 – milímetros cúbicos

MMRC – *Modified Medical Research Council*

PCP – *Pneumocystis Carinii*

PFE – Pico de fluxo Expiratório

SIDA – Síndrome da imunodeficiência Adquirida

SK – Sarcoma de Kaposi

SRI - Síndrome da Reconstrução Imune

TARV – Terapia antirretroviral

TB - Tuberculose

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

VEF_1 – Volume Expiratório forçado no 1° segundo

RESUMO

Introdução: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é considerada um grande problema de saúde pública. Apesar da prevalência da DPOC aumentar com o decorrer dos anos, no Brasil, o diagnóstico precoce desta pneumopatia ainda é tardio. Frequentemente, muitos indivíduos apresentam sintomas iniciais da doença, e muitas vezes são ignorados, não tendo confirmação do seu diagnóstico por meio da espirometria, atual padrão-ouro. Atualmente, 37 milhões de pessoas vivem com HIV e 4 milhões destes pacientes infectados pelo vírus podem ter DPOC. Entretanto, muitos destes casos podem estar subnotificados. No Brasil, estas duas situações clínicas (infecção pelo HIV e DPOC) apresentam uma elevada incidência, o que acarreta um grande gasto para a saúde pública, aumento da morbidade e mortalidade destes pacientes. Observamos que, na literatura nacional, há uma lacuna sobre a associação entre estes dois cenários. **Objetivos**: Identificar o perfil, a frequência e a prevalência dos pacientes infectados pelo HIV com DPOC e correlacionar com os fatores de risco; elaborar um instrumento de triagem que auxilie identificação dos pacientes com o padrão ventilatório obstrutivo de forma precoce no Rio de Janeiro. **Metodologia**: 75 pacientes foram recrutados do ambulatório de pneumologia, infectologia ou imunologia do Instituto Nacional de Infectologia/ Fiocruz e do ambulatório de imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle; estes pacientes foram submetidos ao exame de espirometria, a fim de identificar e auxiliar na classificação do distúrbio obstrutivo e responderam a dois questionários *COPD Assessment- Test* (CAT) e escala *Modified Medical Research Council* (MMRC). Outras informações demográficas e clínicas foram obtidas mediante acesso ao prontuário dos pacientes. **Resultados e discussão**: Um total de 38,7% dos pacientes soropositivos apresentava padrão ventilatório obstrutivo após prova broncodilatadora. Pela análise de correlação, observamos que as variáveis carga tabágica (CT), uso de drogas, tuberculose, bronquiectasia, internação/ano e nível de escolaridade (abaixo de 9 anos de estudo) apresentavam associação com a DPOC. Entretanto, o melhor modelo de regressão, que explica 20% do desfecho DPOC, foi composto pelas seguintes variáveis: carga tabágica (CT) com (p= 0.002), tuberculose (p = 0.019) e escolaridade (p = 0.05). **Conclusão**: Observamos os que fatores risco para o desenvolvimento da DPOC em pacientes infectados pelo HIV estão associados com carga tabágica (CT), tuberculose e escolaridade (abaixo de 9 anos de estudo) nesta população estudada, no Rio de Janeiro.

Palavras-chave: HIV, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, fatores de risco, tuberculose, espirometria.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is considered a serious public health problem. Although the prevalence of COPD increases over the years, in Brazil, the early diagnosis of this pneumopathy is still late. Often, many individuals have early symptoms of the disease, and are often ignored and therefore have no confirmation of their diagnosis through spirometry, the current gold standard. Currently, 37 million people are living with HIV and 4 million of these patients infected with the virus may have COPD. However, many of these cases may be underreported. In Brazil, these two clinical situations (HIV infection and COPD) have a high incidence, which causes a great expense for the public health, increased morbidity and mortality of these patients. We observed that, in the national literature, there is a gap on the association between these two scenarios. **Objectives**: To identify a possible obstructive ventilatory pattern in patients with HIV, in Rio de Janeiro, evaluating which variables are associated with this outcome and to elaborate a screening instrument with the purpose of investigating this obstructive ventilatory pattern in this population. **Methodology**: 75 patients were recruited from the outpatient clinic of pneumology, infectiology or immunology of the National Institute of Infectiology / FiOCRUZ and the immunology outpatient clinic of the Gaffrée and Guinle University Hospital; they underwent spirometry to identify and aid in the classification of the obstructive disorder and answered to two COPD Assessment-Test (CAT) and Modified Medical Research Council (MMRC) questionnaires. Other demographic and clinical information were obtained by accessing the patient files. **Results and discussion**: A total of 38.7% of seropositive patients had an obstructive ventilatory pattern after bronchodilator testing. From the analysis of correlation, we observed that the variables load of tobacco, drug use, tuberculosis, bronchiectasis and level of schooling (below 9 years of schooling) were associated with COPD. However, the best regression model, accounting for 20% of the COPD outcome, was composed of the following variables: smoking burden ($p = 0.002$), tuberculosis ($p = 0.019$) and schooling ($p = 0.05$). **Conclusion:** We observed that the risk factors for the development of COPD in HIV-infected patients are associated with smoking load (TB), tuberculosis and schooling (below 9 years of schooling).

Key words: HIV, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, risk factors, tuberculosis, spirometry.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Fluxograma do processo de execução do estudo 29

FIGURA 2 – Fluxograma do estudo 32

FIGURA 3 – Fluxograma De Triagem Para Investigação Da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica 42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos de todos os pacientes estudados. (n=75) 35

Tabela 2. Função pulmonar de todos os pacientes estudados. (n=75) 36

Tabela 3. Correlações do padrão obstrutivo com os dados demográficos e clínicos. 36

Tabela 4. Análise de Regressão logística multivariada. 37

ÍNDICE

INTRODUÇÃO 13
1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA
1.1 Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) 14
1.2 Terapia Antirretroviral 15
1.3 Doença pulmonar Obstrutiva Crônica 17
1.3.1 Fisiopatologia do DPOC 19
1.4 Doença pulmonar Obstrutiva Crônica e infecção pelo HIV 20
2. HIPÓTESE 23
3. JUSTIFICATIVA 23
4. OBJETIVOS 24
4.1 Objetivo principal 24
4.2 Objetivo secundário 24
5. MÉTODO 25
5.1 Desenho do estudo 25
5.2 Critério de inclusão 25
5.3 Critério de exclusão 25
5.4 Variáveis exploratórias 26
5.5 Espirometria 26
5.5.1 Preparação para a realização do exame 28
5.6 Questionários 28
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS 30
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA 30
8. RESULTADOS 31
9. DISCUSSÃO 37
10. CONCLUSÃO 41
11. EXPECTATIVAS FUTURAS 41
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 43

APÊNDICES
APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) 48
APÊNDICE 2 - FICHA DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE 50
APÊNDICE 3 - SEQUÊNCIA DE ANÁLISES DE REGRESSÃO LOGÍSTICA 51

ANEXO 1- QUESTIONÁRIO DA AVALIAÇÃO DE DPOC (CAT) 57
ANEXO 2 - ESCALA DE DISPNEIA (MMRC) 58
ANEXO 3 - PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP DO HUGG 59

ANEXO 4 - CARTA DE INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE 61

Fatores determinantes para desenvolvimento da DPOC (DPOC) em pacientes infectados pelo Vírus Da Imunodeficiência Humana (HIV)

Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é considerada um grande problema de saúde pública. Atualmente, é a quarta principal causa de morte no mundo, podendo até 2020 ser a terceira (BIGNA *et al.*, 2017).

A despeito da prevalência da DPOC aumentar com o decorrer dos anos, no Brasil, o diagnóstico precoce desta pneumopatia ainda é tardio. Frequentemente, muitos indivíduos apresentam sintomas iniciais da doença, e muitas vezes são ignorados e, portanto, não tem confirmação do seu diagnóstico por meio da espirometria, atual padrão-ouro *(RABAHI et al.*, 2015).

Segundo Bigna (2018), a prevalência global de DPOC em pacientes com HIV está entre 5,6-10,6%. Atualmente, são 37 milhões de pessoas vivendo com HIV e 4 milhões destes pacientes infectados pelo vírus podem ter DPOC, entretanto muitos destes casos podem estar subnotificados (BIGNA *et al.*, 2018).

Na literatura, há evidências de que pacientes com HIV têm maior risco em desenvolver DPOC quando comparados a indivíduos não infectados pelo vírus (GINGO; MORRIS, 2013). Além dos fatores já conhecidos para o desenvolvimento da DPOC (tabagismo, drogas, etc.), é possível que pacientes soropositivos apresentem outras causas para a evolução dessa doença, como por exemplo, o uso da TARV (GEORGE *et al.*, 2009), infecções pulmonares, contagem de CD4 baixa e a própria carga viral aumentada (NORTH *et al.*, 2018).

No Brasil, estas duas situações clínicas (infecção pelo HIV e DPOC) apresentam uma elevada incidência separadamente (BIGNA *et al.*, 2018; NORTH *et al.*, 2018), o que acarreta um grande gasto para a saúde pública, com aumento da morbidade e

mortalidade destes pacientes. Entretanto, na literatura nacional, há uma lacuna sobre a associação entre estes dois cenários.

O objetivo deste estudo é identificar o padrão ventilatório obstrutivo em pacientes portadores do Vírus HIV no Rio de Janeiro, avaliar quais variáveis estão associadas com este desfecho, responder algumas questões sobre este assunto e sobre as possíveis associações, que até o momento, não estão totalmente esclarecidas.

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é desencadeada por retrovírus, que infecta inicialmente as células mononucleares, principalmente os linfócitos T CD4 (LTCD4). Este vírus penetra as células do sistema imune e as utiliza como maquinaria para promover sua replicação no organismo, resulta na sua destruição e leva à supressão imunológica. (NORRIS *et al.,* 2006; PAU; GEORGE, 2014).

A progressão da doença, acompanhada da supressão imunológica é conhecida como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (DA INFECÇÃO, 2013). Com a progressão da infecção, surge uma sintomatologia de repercussão sistêmica, como: perda de peso ponderal, febre baixa, sudorese noturna, fadiga, diarreia crônica e cefaleia. Podem ocorrer alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite ou bronquite) ou até mesmo lesões orais, como a leucoplasia oral pilosa. Com o surgimento dos quadros citados anteriormente, é possível observar a redução dos LTCD4 entre 200 e 300 células/ mm3 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Infecções oportunistas e neoplasias são patologias definidoras de SIDA. Dentre as infecções definidoras de AIDS mais comuns destacam-se: pneumocistose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, neurotoxoplasmose, retinite por citomegalovírus e

meningite criptocócica. E as neoplasias mais comuns são: sarcoma de Kaposi (SK) e linfoma não Hodgkin. Nestes casos, geralmente a contagem de CD4 se encontra abaixo de 200 células/ mm3 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Os primeiros casos de HIV com SIDA foram descritos no Brasil, em 1980. Segundo o boletim epidemiológico, desde 1980 até junho de 2017, foram registrados 882.810 casos no país, nos quais 576.245 (65,3%) dos casos de SIDA eram homens e 306.444 (34,7%) em mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Há anualmente cerca de 40 mil novos casos registrados de HIV/AIDS no país, e este dado tem se repetido nos últimos 5 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). As populações mais suscetíveis ao comportamento de risco são: usuários de drogas (FETTIG *et al.*, 2014), profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens. Todavia, o risco de infecção pelo HIV vem aumentando na população em geral. Recentemente, tem sido observado aumento na incidência de SIDA em adolescentes e jovens (entre 20-24 anos, em ambos os sexos, maior no sexo masculino) e idosos (SAFFIER; KAWA; HARLING, 2017).

1.2 Terapia Antirretroviral

Devido à lise das células de defesa e à replicação do agente invasor, os pacientes infectados ficam suscetíveis às infecções oportunistas (CROTHERS *et al.*, 2011a). Para reduzir o risco destas infecções, foi desenvolvida a Terapia Antirretroviral Altamente Eficaz (HAART) ou Terapia Antirretroviral (TARV), que são medicações que não tem a capacidade de destruir o vírus HIV, entretanto, impedem sua replicação (DA INFECÇÃO, 2013), atuando nas seis diferentes fases do ciclo de vida do HIV (PAU; GEORGE, 2014).

O Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento que garantiu o acesso universal à TARV, a qual é uma combinação de pelo menos 3 medicações, de no mínimo 2 classes de ações diferentes (DE CLERCQ, 2010).

Existe atualmente, em uso, cerca de 30 medicações antirretrovirais subdivididos em seis grupos, os quais são: Inibidores de fusão (IF), inibidores de co-receptores CCR5, (CRI), Inibidor Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo (ITRN)/ Inibidores Transcriptase Reversa Análogos Nucleotídeos (ITRNt), Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos (ITRNN), Inibidor de Transferência de Cadeia de Integrase (INSTI), inibidores de protease (IP) (DE CLERCQ, 2010; PAU; GEORGE, 2014).

A terapia tem como objetivo melhorar a função imunológica demonstrada através do aumento da contagem de células T CD4, alcançar e manter a supressão do vírus, aumentar a sobrevida, (ALMEIDA *et al.,* 2011; HIRANI *et al.,* 2011; PAU; GEORGE, 2014) promover melhora qualidade de vida, reduzir a morbidade associada ao HIV e reduzir o risco de transmissão do HIV a outras pessoas (PAU; GEORGE, 2014).

Caso haja a interrupção do uso da TARV, ocorre o declínio das células CD4, progressão da doença, mutações virais que acarretam em resistência às drogas antirretrovirais e maior sucessão às infecções oportunistas, as quais são as principais causas de morte em pacientes imunocomprometidos (CROTHERS *et al*., 2011a; PAU; GEORGE, 2014).

Apesar dos benefícios e da recuperação imunológica que a TARV promove, infecções oportunistas continuam a surgir de forma recorrente. No estado do Rio de Janeiro, as infecções resultam em internações e muitas vezes levam a óbito pacientes com SIDA (COELHO *et al.,* 2016).

Estas infecções oportunistas podem estar relacionadas ao diagnóstico tardio, dificuldade no acesso aos cuidados à saúde, má adesão ao tratamento e resistência a múltiplos fármacos (COELHO *et al*., 2016).

Entretanto, para aqueles que aderem ao tratamento e não encontram as dificuldades citadas anteriormente, observou-se que estes apresentam um aumento na taxa de sobrevida, tornando a infecção pelo vírus HIV não mais uma doença intratável, e sim, uma doença crônica (DE CLERCQ, 2010; CROTHERS *et al*., 2011a).

Com o desenvolvimento desta síndrome, os pacientes ficam mais suscetíveis a infecções oportunistas, podem ocorrer infecções por microbactérias, fungos ou vírus associadas ao início de recente da TARV e o restabelecimento da condição imune, geralmente quando o indivíduo inicia a TARV (GEORGE *et al.,* 2009;WILSON; SERETI, 2013).

1.3 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Anualmente, a incidência da DPOC chega a três milhões de pessoas, devido à exposição contínua aos fatores de risco e do envelhecimento populacional (LOZANO *et al*., 2012).

Com o aumento da prevalência do tabagismo nos países em desenvolvimento e o envelhecimento populacional em países de alta renda, há a previsão de que em 2030 haja mais de 4,5 milhões de óbitos anuais relacionadas ao DPOC (LOZANO *et al*., 2012).

Apesar do tabagismo ser o fator de risco mais citado e conhecido para o desenvolvimento da DPOC, muitos indivíduos com alta carga tabágica não desenvolvem a doença, menos de 50% desenvolvem DPOC durante a vida (RENNARD SI e VESTBO J.,2006). Há evidências de que indivíduos não fumantes podem desenvolver limitação do fluxo aéreo (LAMPRECHT *et al*., 2011), entretanto estes apresentam uma forma mais branda da doença e inflamação sistêmica menor. (THOMSEN *et al*., 2013). Além disso, o padrão ventilatório obstrutivo pode ser observado mesmo em indivíduos que ainda não apresentam nenhuma sintomatologia, como descrito neste estudo brasileiro (RABAHI *et al*., 2015).

A DPOC é uma doença respiratória comum prevenível e tratável (HIRANI *et al,* 2011; BIGNA; KENNE; ASANGBEH, 2017). Tem como característica sintomas respiratórios

persistentes e limitação do fluxo aéreo, que é consequência das anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares comumente causada por exposição a partículas ou gases nocivos. Os sintomas respiratórios mais comuns são: dispneia, tosse, com ou sem produção de expectoração (KIM *et al.*, 2015).

O GOLD (Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) não define DPOC exclusivamente como bronquite ou enfisema, ou seja, como doenças distintas, mas nos esclarece que a DPOC é uma pneumopatia, na qual há uma mistura de sinais e sintomas de uma patologia que compromete as vias aéreas (como a bronquite) e a destruição do parênquima pulmonar e hiperinsuflação (como ocorre no enfisema), claro que a associação entre estas duas patologias e suas sintomatologias vão variar de indivíduo para indivíduo (GOLD, 2018).

A bronquite crônica é definida clinicamente por tosse produtiva por pelo menos três meses por 2 anos consecutivos e o enfisema pulmonar é definido como a destruição das superfícies de troca gasosa, os alvéolos (KIM *et al.*, 2015)

O principal fator de risco para a DPOC é o tabagismo (RENNARD SI; VESTBO J., 2006; BIGNA *et al.,* 2017). Entretanto, outras exposições ambientais, como a exposição a combustível de biomassa, gases e partículas nocivas e poluição podem contribuir. Outros fatores podem estar relacionados ao desenvolvimento desta doença, como: anormalidades genéticas, desenvolvimento anormal pulmonar, baixo crescimento pulmonar durante a infância, envelhecimento acelerado, hiperresponsividade das vias aéreas (LANGE *et al.,* 2015) e deficiência de alfa-1 antitripsina (ATTIA *et al.*, 2014).

Segundo o GOLD 2018, a gravidade da obstrução do fluxo aéreo da DPOC é graduada de 1 a 4. Todos os pacientes com padrão obstrutivo devem apresentar o índice de *Tiffeneau*, o qual é composto pelas variáveis Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1) divido pela Capacidade Vital Forçada (CVF) < 0,70 após a prova broncodilatadora. Sendo assim: GOLD 1 é considerado obstrução leve quando VEF_1/CVF

< 0,70 e o VEF_1 for maior ou igual a 80% do valor predito. GOLD 2: moderada; quando o VEF_1 for igual ou menor a 50% e menor que 80% do predito. GOLD 3: grave; quando o VEF_1 for igual ou menor a 30% e menor que 50% e GOLD 4 é considerado muito grave; quando o VEF_1 for menor que 30% do valor predito.

Além da classificação de gravidade da obstrução de 1 a 4, o GOLD utiliza um subgrupo de A a D, a qual está relacionada com os sintomas, o impacto sobre a vida dos pacientes e o risco de exacerbações. A: equivale a um *Modified Medical Research Council* (mMRC) de 0-1, *COPD Assessment- Test* (CAT) < 10, nenhuma ou 1 exacerbação sem internação hospitalar. B: mMRC maior ou igual a 2, CAT maior ou igual a 10, nenhuma ou 1 exacerbação sem internação hospitalar. C: mMRC de 0-1, CAT < 10, entretanto terá mais de 2 ou mais exacerbações ou 1 ou mais de 1 de episódio internação hospitalar anual. D: MMRC maior ou igual a 2, CAT maior ou igual a 10 com histórico de exacerbação maior ou igual a 2 ou 1 ou mais de 1 episódio de internação anual. Para avaliar os pacientes por subgrupos são necessários 2 instrumentos: *COPD Assessment- Test* (CAT) e escala *Modified Medical Research Council* (mMRC) (GOLD, 2018).

1.3.1 Fisiopatologia do DPOC

A fumaça do cigarro, partículas de gases nocivas e outros fatores geram lesão pulmonar, a qual resulta em inflamação. A inflamação crônica pulmonar ocasiona destruição do parênquima e isso pode levar ao quadro de DPOC (MIRZA *et al.*, 2018).

A inflamação do epitélio celular pulmonar eleva os níveis de protease e isso resulta na destruição da elastina (um importante componente pulmonar), esta é uma característica importante do enfisema. Estas alterações foram observadas em pacientes com DPOC (JOHNSON, 2016).

Este quadro de inflamação crônica resulta em alterações estruturais, as quais ocasionam o estreitamento das vias aéreas, destruição do parênquima pulmonar e ruptura dos

mecanismos normais de reparação e de defesa. Essa repetição de eventos (de lesão e reparo) pode resultar em fibrose das pequenas vias aéreas, em perda das conexões alveolares, que por sua vez, geram a redução da elasticidade pulmonar e a capacidade das vias aéreas de permanecerem abertas durante a expiração, o que causa limitação persistente e progressiva do fluxo aéreo, sintomas respiratórios e exacerbações; a disfunção mucociliar também é uma característica (GOLD, 2018).

Além das alterações estruturais, também podemos observar alterações nos capilares pulmonares (HOGG; TIMENS, 2009). Estas alterações patológicas incluem inflamação local, a qual está associada ao aumento de células inflamatórias específica: como macrófagos, neutrófilos e linfócitos em diferentes partes do pulmão (periferia das vias aéreas, parênquima pulmonar e capilares). As duas alterações (patológicas e estruturais) das vias aéreas aumentam com a gravidade da doença e persistem mesmo após a cessação do tabagismo. A inflamação sistêmica pode existir e ter um papel importante nas muitas comorbidades dos pacientes com DPOC (BARNES, 2016).

1.4 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e infecção pelo HIV

Atualmente, alguns fatores que são citados como fatores de associação para o desenvolvimento da DPOC em pacientes portadores do vírus HIV. Entretanto, tal fenômeno e sua causa ainda não estão totalmente esclarecidos (GEORGE *et al.*, 2009).

A DPOC em portadores do HIV é mais prevalente, evolui de forma mais rápida e tem um surgimento precoce quando comparado a indivíduos não HIV (NORTH *et al.*, 2018).

O tabagismo é um fator de risco para infecções oportunistas como tuberculose (TB), pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e pneumonia comunitária em pacientes infectados pelo HIV; das quais a TB é mais comum em países em desenvolvimento (VAN ZYL SMIT *et al.*, 2010a), pois o tabagismo interfere no sistema imunológico afetando as células imunes circulantes, defesa do superfície mucosa (sistema mucociliar), assim como as

funções das células imunitárias como os macrófagos e neutrófilos (VAN ZYL-SMIT *et al.*, 2010b).

Estudos epidemiológicos mostraram que a infecção pelo HIV é um fator de risco independente para a DPOC, devido aos macrófagos pulmonares infectados pelo vírus, os quais promovem a inflamação alveolar, destruição da barreira epitelial, aumento da apoptose celular e alteração microbiana do trato respiratório. Todos estes acontecimentos estão associados ao desenvolvimento da DPOC. Apesar da supressão viral, a ativação imune e biomarcadores de inflamação sistêmicos persistem no organismo. (GINGO; MORRIS, 2013).

Muitos pacientes infectados pelo HIV apresentam uma forma acelerada e prematura da DPOC, mesmo com menos maços-ano (VAN ZYL-SMIT *et al.,* 2010a; NELSON *et al.*, 2012). Apesar da causa ainda não estar totalmente esclarecida e o mecanismo ainda ser desconhecido, acredita-se que as infecções pulmonares e o envelhecimento da população HIV positivo (devido ao aumento da sobrevida) podem estar relacionadas, (KLING *et al.,* 2010; NELSON *et al.*, 2012; BIGNA; KENNE; ASANGBEH, 2017). Um estudo recente, publicado em 2018, cita como fatores associados ao desenvolvimento da DPOC em pacientes portadores do vírus o tabagismo, carga viral e nível de renda (BIGNA *et al.*, 2018).

Outro fator que parece estar associado ao surgimento da DPOC em indivíduos infectados pelo HIV é o aumento dos biomarcadores sistêmicos. Observou-se que pacientes HIV positivo apresentam um aumento deste biomarcadores como interleucina-6, o qual pode estar associado ao enfisema pulmonar (ATTIA *et al.*, 2014). Outros fatores associados ao DPOC são aumento do estresse oxidativo, senescência celular (GINGO; MORRIS, 2013) e ativação imunológica (ATTIA *et al*, 2014).

Sobre a ativação imunológica, (ATTIA *et al,* 2014). defendem que a translocação microbiana em pacientes infectados pelo HIV acarreta na ativação de monócitos; e este pode ser um fator importante na patogênese da DPOC.

Outro fator citado na literatura, o qual pode estar relacionado ao processo inflamatório e ativação imune é o aumento da carga viral, o qual é considerado um fator de risco para a DPOC. As proteínas virais no parênquima pulmonar podem estimular a presença de células de defesa, como os leucócitos. Esta estimulação leva ao aumento das citocinas inflamatórias e quimiocinas, por exemplo as proteases, as quais destroem o parênquima pulmonar como também levam ao espessamento das vias aéreas, causando a DPOC (BIGNA; KENNE; ASANGBEH, 2018). Além disso as infecções e colonizações pulmonares resultam em uma resposta inflamatória inadequada, que resulta em apoptose do tecido pulmonar, aumento do estresse oxidativo e dos linfócitos citotóxicos (VAN ZYL-SMIT *et a*l., 2010a; BIGNA; KENNE; ASANGBEH, 2017). Estudos sugerem que estes eventos imunológicos podem estar relacionados com a patogênese do padrão ventilatório obstrutivo (CROTHERS et al., 2011a; GINGO; MORRIS, 2013; BIGNA; KENNE; ASANGBEH, 2017).

A obstrução do fluxo aéreo foi observada em vários estudos de coorte em pacientes HIV positivo. Nestes estudos, constataram por meio da espirometria, que as reduções da relação entre Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF_1) e Capacidade Vital Forçada (CVF) < 70% do valor predito e do próprio VEF_1 < 80% também do predito (estes valores representam um padrão obstrutivo); e estava associada ao uso de drogas intravenosas, TARV, pneumonia por *Pneumocystis* (RAYNAUD; ROCHE; CHOUAID, 2011; GINGO e MORRIS, 2013), tabagismo, idade, outras pneumonias pregressas, ativação imunológica e redução das células CD4, a qual aumenta a probabilidade de infecções oportunistas, devido à disfunção imune (RAYNAUD; ROCHE; CHOUAID, 2011; GINGO;MORRIS, 2013; ATTIA *et al*., 2014).

Pneumopatias são comorbidades comuns em pacientes infectados pelo HIV/ SIDA (GINGO; MORRIS, 2013), estas ainda são uma causa importante de morbidade e mortalidade em pacientes portadores do vírus (KLING *et al.*, 2010). As infecções oportunistas respiratórias mais incidentes na população HIV/AIDS, no Estado do Rio de Janeiro, são tuberculose pulmonar e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci,* antigamente conhecido como *Pneumocystis carinii* (PCP) (COELHO *et al.*, 2016).

A Tuberculose foi identificada como um fator de risco para DPOC (BYRNE *et al.*, 2015); mesmo em indivíduos que nunca fumaram (LEE *et al.*, 2011). Em 1989, Willcox e Ferguson já tinham citado em seu estudo a tuberculose como um fator de predisposição para o desenvolvimento da DPOC (WILLCOX; FERGUSON, 1989). Infecções respiratórias (principalmente a tuberculose) e sequelas como bronquiectasias associadas ao tabagismo são também citadas como fatores de predisposição para a DPOC em pacientes HIV positivo (VAN ZYL-SMIT *et al.*, 2010b). Estudos confirmaram a obstrução do fluxo aéreo como consequência da tuberculose pulmonar (VAN ZYL-SMIT *et al.,* 2010a).

Outro fator considerado relevante para o desenvolvimento da DPOC em pacientes portadores do HIV é a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Segundo o estudo de KLING, H. M. *et al* de 2010, um modelo experimental com macacos infectados pelo vírus HIV e colonizado por *jiroveci* resultou em inflamação pulmonar, redução da função pulmonar e enfisema anatômico. O fungo *jiroveci* é um importante patógeno relacionado à patogênese da DPOC (KLING et al., 2010; GINGO; MORRIS 2013; LALLOO *et al.*, 2016. Alterações semelhantes ao padrão ventilatório obstrutivo foram observadas em pacientes com quadro prévio de pneumonia por PCP (KLING *et al.*, 2010;).

2. HIPÓTESE:

Muitos indivíduos portadores do vírus HIV, podem apresentar aumento do processo inflamatório e a recorrência do mesmo por diversos fatores. Devido ao aumento do

processo inflamatório e à exposição a fatores de risco estes pacientes podem estar mais suscetíveis ao desenvolvimento da DPOC.

3. JUSTIFICATIVA

Existem estudos internacionais que descrevem uma ligação entre a DPOC e a infecção pelo HIV. Entretanto no Brasil, ainda há uma lacuna sobre essa análise da associação. O perfil clínico de tais pacientes, no Brasil, ainda não é bem definido na literatura.

Muitos pacientes portadores de HIV/ AIDS apresentam DPOC e desconhecem este diagnóstico, pois em nosso país este diagnóstico é tardio. Por conta desta pneumopatia apresentam dispneia, redução da capacidade funcional e piora na qualidade de vida.

Uma vez que estes pacientes sejam submetidos a uma triagem para serem encaminhados ao exame de espirometria, os mesmos poderão ser acompanhados a setores específicos, como de pneumologia para que sejam melhor avaliados e recebam o diagnóstico da DPOC de forma precoce. Desta forma estes pacientes poderão ter o tratamento e acompanhamento adequado a fim de prevenir exacerbações respiratórias, internações hospitalares, gastos para a saúde pública, e promover a redução da dispneia, melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida. As informações relatadas neste trabalho mostram como é de suma importância uma busca ativa de pacientes com este perfil (HIV com fatores de risco para o desenvolvimento para DPOC) a fim de ser realizado um diagnóstico da DPOC mesmo em estágios iniciais.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

Identificar o perfil, a frequência e a prevalência dos pacientes infectados pelo HIV com DPOC; e correlacionar com os fatores de risco, em dois centros de referência para o tratamento para a infecção pelo HIV, no Rio de Janeiro, Brasil.

4.2. Objetivo secundário (PRODUTO)

Elaborar um instrumento de triagem com a finalidade de investigar o padrão ventilatório obstrutivo em pacientes HIV soropositivos que apresentem fatores de risco baseados neste estudo.

5. MÉTODO

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo transversal, desenvolvido no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle em parceria com o Instituto Nacional de Infectologia/ Fiocruz; a ser desenvolvido com pessoas portadoras do vírus HIV e que apresentem quadro prévio pulmonar infeccioso, no período de março de 2018 a janeiro de 2019.

Os pacientes foram recrutados do ambulatório de pneumologia ou infectologia do Instituto Nacional de Infectologia/ Fiocruz e do ambulatório de imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, de forma presencial através das consultas ambulatoriais.

5.2 Critério de inclusão

- Indivíduos portadores do vírus HIV;
- Indivíduos com idade maior a 18 anos;

- Ter capacidade cognitiva para realizar a espirometria;
- Quadro pulmonar infeccioso prévio superior a três meses.

5.3 Critérios de exclusão

- Pacientes soropositivos com cardiopatias não associadas a doenças respiratórias prévias;
- Pacientes que no momento do recrutamento estivessem apresentando descompensação do quadro pulmonar.
- Pacientes HIV dependentes de oxigênio suplementar com queda rápida e severa de saturação de oxigênio (abaixo de 85%) em ar ambiente;
- Pacientes com disfunção neuromuscular que possam apresentar alterações na espirometria devido ao quadro de fraqueza muscular.

5.4 Variáveis explanatórias

Foram coletadas as seguintes variáveis dos prontuários dos pacientes (Apêndice 2): número de prontuário, data da última consulta médica, idade, altura, peso, carga viral, CD4 (últimos coletados e data de ambos), uso de TARV e carga tabágica (maços-ano).

No prontuário dos pacientes foi pesquisado histórico de doenças prévias como: hipertensão arterial sistêmica, *Diabetes Mellitus*, pneumonia, tuberculose, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, asma e bronquiectasia. Os pacientes responderam se já estiveram internados no período do último ano por questões pulmonares e a quantidade de exacerbações no último ano.

5.5 Espirometria

Segundo a Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD), qualquer paciente que apresente dispneia, tosse crônica ou produção de secreção, com histórico de infecções recorrentes do trato respiratório inferior ou tenha sido exposto a fatores de risco pode ser um candidato a ter DPOC (GOLD, 2018).

A espirometria é o exame padrão ouro para avaliar a função pulmonar**.** É o mais disponível e reprodutível; ele também é capaz de mensurar a capacidade pulmonar de forma não- invasiva (JACKSON H; HUBBARD R, 2003). Ela avalia a medida de ar que entra e sai dos pulmões. Este exame auxilia na prevenção, diagnóstico e distinção dos distúrbios ventilatórios (DE CASTRO PEREIRA, 2002). A realização do exame exige compreensão e colaboração dos pacientes, equipamentos exatos e emprego de técnicas padronizadas aplicadas por profissionais capacitados. Os valores obtidos foram comparados a valores previstos adequados para a população avaliada (DE CASTRO PEREIRA, 2002).

Na espirometria são mensuradas variáveis que são consideradas importantes para a identificação dos distúrbios ventilatórios, como: capacidade vital forçada (CVF), através da qual é pedido ao paciente, depois de alcançar a Capacidade Pulmonar total (CPT), expirar o mais rápido e intenso possível em um espirômetro.

O Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1), e o Pico de Fluxo Expiratório (PFE) são variáveis da prova de função pulmonar importantes; o VEF_1 é a quantidade de ar mensurada no primeiro segundo da manobra de expiração forçada. Segundo DE CASTRO PEREIRA (2002), ele tem maior reprodutibilidade por ser mais esforço-dependente, entretanto, a dependência do esforço torna a medida do PFE um bom indicador de colaboração do paciente.

Por meio de uma manobra expiratória completa são mensurados o CVF e VEF_1, com isso surge a razão VEF_1/CVF (DE CASTRO PEREIRA, 2002). O valor de VEF_1/CVF

abaixo de 0,70 após prova broncodiladora confirma a obstrução persistente do fluxo aéreo (GÜDER et al., 2012; VAN DIJK *et al.*, 2015). O Fluxo Expiratório Forçado 25%-75% (FEF 25-75%) é medido a partir da CVF; a variável FEF 25-75% reduzida pode significar obstrução do fluxo nas vias aéreas distais (PEFURA-YONE *et al.*, 2014); o Fluxo Expiratório Forçado máximo (FEF máx) ou Pico de Fluxo Expiratório (PFE) é alcançado no primeiro décimo de segundo do esforço expiratório. O distúrbio ventilatório obstrutivo é considerado quando há a redução da relação VEF_1/CVF abaixo de 70% do predito e VEF_1 < 80%).

Neste estudo, os pacientes foram submetidos ao exame de espirometria, a fim de identificar e auxiliar na classificação do distúrbio obstrutivo. O exame foi realizado com a mesma técnica e os valores preditos baseados com a mesma equação de referência (DE CASTRO PEREIRA , 2002).

5.5.1 Preparação para a realização do exame.

Antes do teste, os pacientes repousaram entre 5 a 10 minutos. Durante o exame, o paciente esteve na posição sentada, precisou retirar próteses orais, e não pode ter limitação para movimentos respiratórios (coletes ou cintos ajustados). O profissional explicou claramente sobre as manobras que seriam executadas. Colocou-se o clipe nasal e o paciente ajustou os lábios ao bocal, de uma maneira que não permitisse escape aéreo. O paciente realizou três ciclos respiratórios (inspiração e expiração) basais, depois uma inspiração profunda e acelerada com período de apneia não superior a três segundos e seguiu-se a uma expiração forçada com duração de no mínimo seis segundos. O teste foi interrompido quando o paciente apresentou tosse, vertigem ou qualquer outro tipo de desconforto. O teste foi realizado três vezes, a fim de obter o

melhor resultado. O teste foi realizado antes da aplicação da medicação broncodiladora chamada Salbutamol (400 µcg) e após, com a finalidade de observar a resposta do paciente à prova de broncodilatação (DE CASTRO PEREIRA, 2002).

5.6 Questionários

É essencial mensurar o grau de obstrução do fluxo aéreo, o impacto da doença na vida do paciente, o número de exacerbações e internações no último ano, além nível de dispneia (GOLD, 2018).

Segundo o GOLD 2018 é importante não só mensurar a dispneia, o qual é o principal sintoma da DPOC, como outros sintomas e o impacto que eles geram na rotina dos pacientes portadores de DPOC.

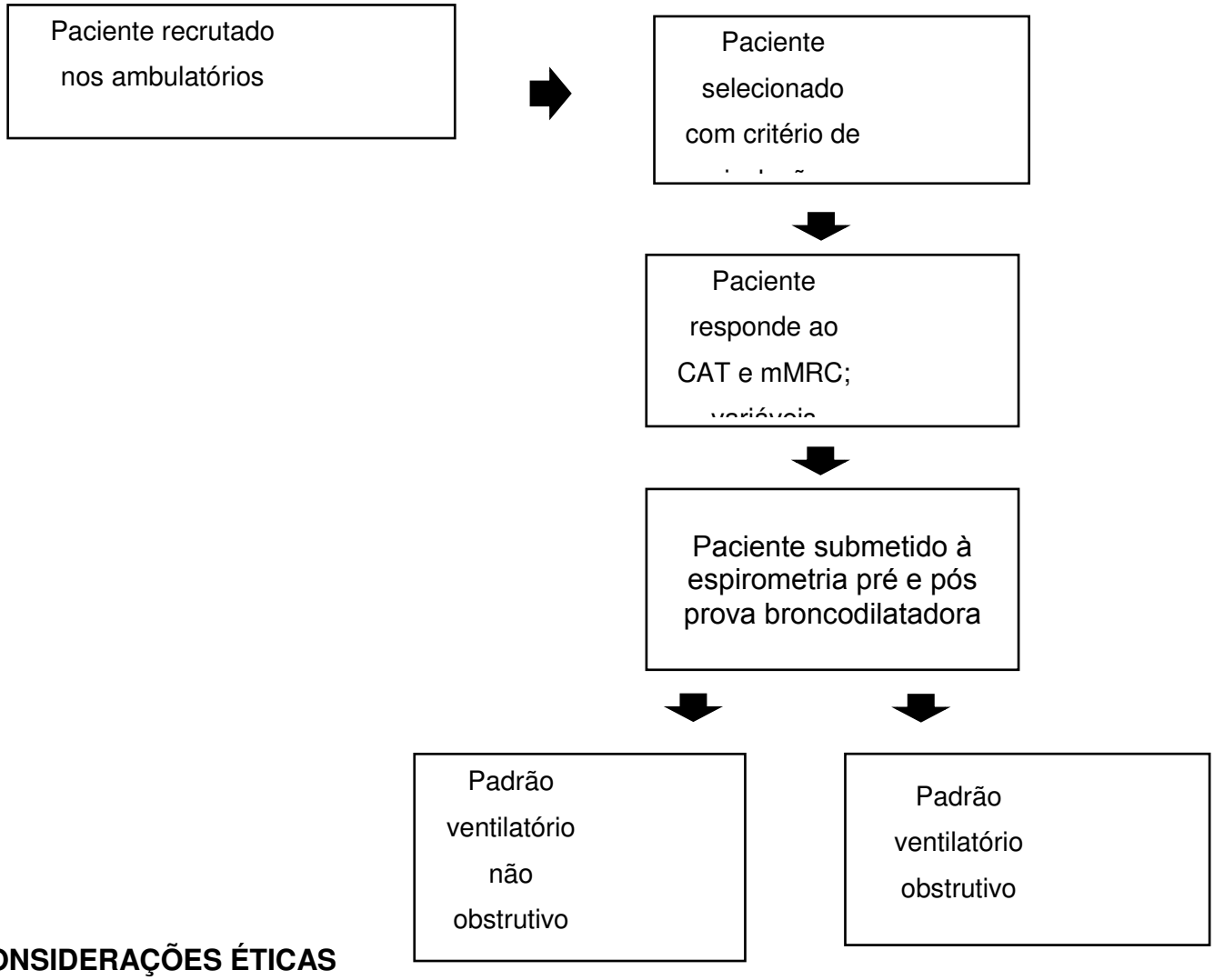
Por meio da avaliação das quantidades de exacerbações, os quais são os períodos de agudização dos sintomas respiratórios, o nível de dispneia e valores espirométricos, a DPOC pode ser estadeada (GOLD, 2018). Por isso, a necessidade da utilização de questionários que quantificam e avaliam estes sintomas.

Os pacientes que compuseram a amostra de conveniência responderam a dois instrumentos: questionário *COPD Assessment- Test* (CAT) (Anexo 1) e escala *Modified Medical Research Council* (mMRC) (Anexo 2).

O *COPD Assessment- Test* (CAT) é um instrumento simples e curto que teve por objetivo avaliar o impacto dos sintomas da doença pulmonar na rotina dos pacientes (SILVA *et al*., 2013). É composto de oito itens que comprometem a vida dos pacientes com DPOC, a pontuação varia de 0 a 40 pontos (GOLD, 2018).

Já a escala *Modified Medical Research Council* (MMRC), avaliou a dispneia e tem associação com prognóstico da DPOC (CAMARGO; PEREIRA, 2010) e prevê o risco futuro de mortalidade (GOLD, 2018).

FIGURA 1- Fluxograma do processo de execução do estudo



6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo está de acordo com a resolução 466/12 e todos os pacientes assinaram o TCLE. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição HUGG. CAAE: 69817417.9.0000.5258. Número do parecer: 2.366.313. (anexo 3).

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dados contínuos foram testados pelo uso de Kolmogorov-Smirnov para determinar se eles estavam distribuídos normalmente. Os dados normalmente distribuídos foram expressos como média ± desvio padrão (DP), e os não-normais através de medianas e intervalos interquartis. Medidas antropométricas e clínicas foram comparadas entre os grupos DPOC e não- DPOC.

A análise de regressão univariada foi determinada por medidas antropométricas e clínicas potenciais associadas ao nível de obstrução (VEF_1/CVF <0,7 com VEF<0,8). Para tanto, utilizamos a correlação de Pearson. Para obter a força de associação das variáveis coletadas em um modelo preditivo de DPOC, foi realizada uma análise de regressão logística, assumindo $p < 0,1$ como variável do modelo.

A análise com diagnóstico de colinearidade foi definida para determinar o modelo de regressão logística mais adequada, uma vez que temos muitas variáveis com relações mútuas. Adotamos modelo *forward* para a inserção da variável exploratória devido à persistência da colinearidade em algumas variáveis e inclusão gradual de todas as variáveis selecionadas em ordem de significância. Parâmetros antropométricos derivados do IMC foram removidos do modelo devido à alta colinearidade (peso e altura), assim como patologias que se correlacionavam mutuamente (bronquiectasia, pneumonia e tuberculose). (APÊNDICE 4)

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software JASP versão 9.0.1 e consideraram o nível de significância de 0,05 no teste de duas caudas.

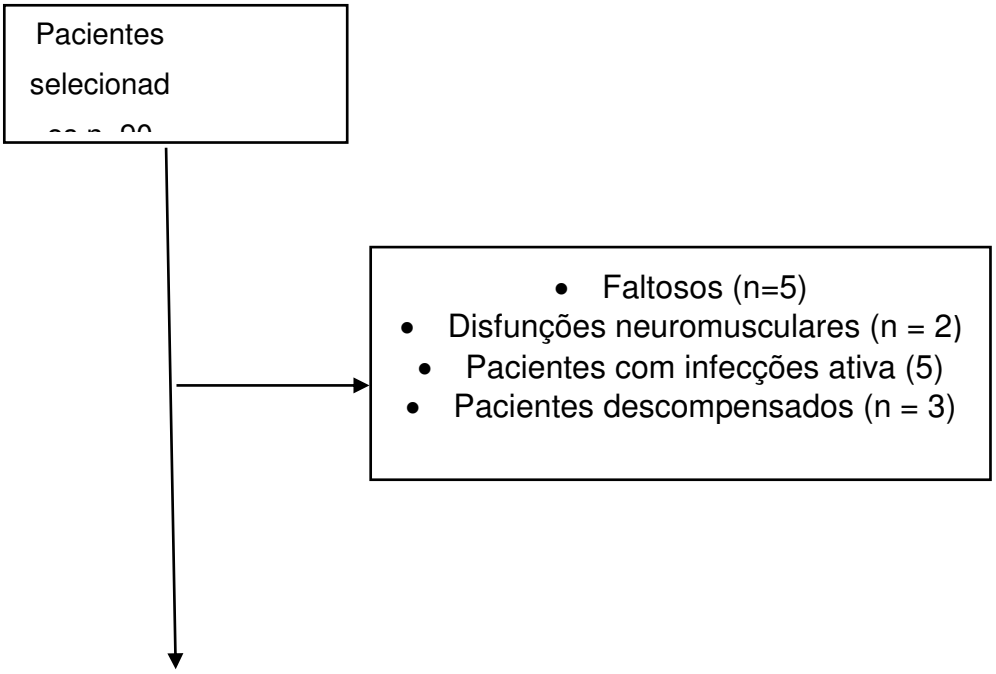
8. RESULTADOS

Neste estudo, foram recrutados 75 pacientes dos ambulatórios de pneumologia, imunologia e infectologia do Instituto Nacional de Infectologia (Fiocruz) e do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), durante as consultas ambulatoriais de forma presencial. Todos os pacientes eram infectados pelo vírus HIV.

Perdas ocorreram devido aos critérios de exclusão, como: distúrbios ventilatórios alterados por disfunções neuromusculares, pacientes faltosos, pacientes com infecções respiratórias ativas e pacientes descompensados da parte respiratória e/ou cardíaca no momento do exame. Tais perdas estão apresentadas no fluxograma abaixo. (Fig.2)

Os dados demográficos e clínicos estão presentes na **tabela 1.** Dos 75 pacientes avaliados, 36 eram do sexo masculino (48%) e 39 do sexo feminino (52%). A média de idade foi de 49,9 ±12,25 anos e de IMC 25,88 ± 5,97 kg/m^2, ou seja, uma população tendendo ao sobrepeso, segundo a OMS. Em relação ao tabagismo: 25 (33,3%) não tinham histórico de tabagismo, 5 (7,6%) tinham carga tabágica menor que 20 maços-ano e 31 (47%) apresentavam carga tabágica maior que 20 maços-ano. Dos pacientes avaliados, 12 (16%) relataram histórico de uso de drogas (cocaína e crack).

FIGURA 2 – Fluxograma do estudo



A tabela 1 demonstra também dados demográficos e clínicos de todos os pacientes estudados (75 pacientes), divididos entre portadores de DPOC diagnosticado no estudo por meio da espirometria [n=29 (38,7%)] ou não DPOC [n= 46 (61,3%)].

Em relação à escolaridade e raça respectivamente, a maioria dos pacientes completaram somente o ensino fundamental (até 9 anos de estudo) (56%) e eram da raça parda (42,7%); na avaliação de raça, aceitávamos a auto declaração dos pacientes, quando questionados.

57,3% dos pacientes tinham mais de 10 anos do diagnóstico da infecção pelo HIV e a maioria (65,3%) faz uso da TARV há menos de uma década. A média do CD4 foi de 678,6 ± 388,5 céls/mm^3; a maior parte dos pacientes (76%) apresentam CD4 >350 céls/mm^3. A média e desvio padrão da carga viral (CV) foi de 8,77 ± 50,14 céls/mm^3, sendo os grupos DPOC x não DPOC diferentes entre si nesse quesito (p= 0,02).

No que diz respeito às pneumopatia prévias, mais da metade da população estudada apresentou quadro de Tuberculose Pulmonar (50,7%). Outras doenças associadas foram pneumonia (34,7%), 32% apresentavam bronquiectasia e 18,7%, pneumocistose.

Ainda na tabela 1, notamos que os pacientes portadores do padrão obstrutivo apresentam a média de idade um pouco maior quando comparado ao grupo dos que não apresentam padrão obstrutivo e em relação à escolaridade, menos tempo de estudo.

Observou-se também que os pacientes com mais de 10 anos de diagnóstico apresentavam uma maior incidência de DPOC quando comparado aos pacientes HIV positivos com menos de 10 anos de diagnóstico.

No que faz referência à questão imunológica, observamos que o nadir CD4, que está relacionada à quantidade mais baixa de células CD4 encontradas na história clínica do paciente, apresenta valores médios menores no grupo portador do padrão obstrutivo. Notou-se um aumento na média e desvio padrão da carga viral no grupo de pacientes obstrutivos (22,47 ± 79,54) comparativamente ao grupo não obstrutivo (0,12 ± 0,85) (*p*= 0,02). A maioria dos pacientes com padrão obstrutivo apresentavam a contagem de linfócitos T CD4 > 350 cópias/mm^3 (n= 23; 79,3%).

A carga tabágica foi maior no grupo de pacientes DPOC. Também foi observado que o número de usuário de drogas foi maior no grupo de pacientes portadores do padrão ventilatório obstrutivo.

Em relação às pneumopatias, a incidência de tuberculose pulmonar (65,5%), pneumonia (44,8%), e bronquiectasia (44,8%) foi superior no grupo de pacientes com DPOC. A maior incidência de PCP foi observada no grupo dos pacientes não obstrutivos (21,7%).

Quanto ao número de exacerbações, 70% dos pacientes apresentaram, no máximo um episódio de piora dos sintomas respiratórios no período de um ano. No que se refere aos pacientes com DPOC, a maioria (72,4%) não apresentou exacerbação ou apresentou até um episódio no período do último ano.

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos de todos os pacientes estudados. (n=75)

VARIÁVEIS	**Total (n=75)**	**DPOC n=29 (38,7%)**	**Sem DPOC n= 46 (61,3%)**	***p* valor**
SEXO (H/M)	36/39 (48/ 52%)	11/18 (37,9/ 62,1%)	25/21 (54,3/ 45,7%)	-
IDADE (anos)	49,97±12,15	52,00 ± 11,62	48,70 ± 12,58	0,16
20-40	17 (22,7%)	5 (17,2%)	12 (26,1%)	-
41-60	40 (53,3%)	15 (51,7%)	25 (54,3%)	-
> 60	18 (24,0%)	9 (31,0%)	9 (19,6%)	-
IMC (kg/m^2)	25,88 ± 5,97	25,70 ± 6,75	26,00 ± 5,50	0.55

ESCOLARIDADE (anos)				
≤9	42 (56%)	20 (69%)	22 (47,8%)	-
>9	33 (44%)	9 (31%)	24 (52,2%)	-
RAÇA				
Branco	25 (33,3%)	9 (31,0%)	16 (34,8%)	-
Pardo	32 (42,7%)	11 (37.9%)	21 (45,7%)	-
Preto	18 (24,0%)	9 (31,0%)	9 (19.6%)	-
TEMPO DIAGNÓSTICO (anos)				
≤10 anos	32 (42,7%)	10 (34,5%)	22 (47,8%)	-
>10 anos	43 (57,3%)	19 (65,5%)	24 (52,2%)	-
TEMPO TARV (anos)				
≤10	49 (65,3%)	17 (58,6%)	32 (69,6%)	-
>10	26 (34,7%)	12 (41.4%)	14 (30,4%)	-
NADIR CD4 (cópias/mm^3)	186,6 ± 169,5	156.7 ± 145.4	205.4 ±182.2	0.260
Nadir CD4 ≤ 100	31 (41,3%)	13 (44,8%)	18 (39,1%)	
101-350	31 (41,3%)	13 (44,8%)	18 (39,1%)	
>350	13 (17,3%)	3 (10,3%)	10 (21,7%)	
ÚLTIMO CD4 (cópias/mm^3)	678,6 ±388,5	628.4 ± 357.0	710.3 ± 407.8	0.459
<100	2 (2,7%)	0	2 (4,3%)	-
101-350	16 (21,3%)	6 (20,7%)	10 (21,7%)	-
CV (cópias/mm^3)	8,77 ±50,14	22.47 ± 79.54	0.125 ± 0.851	0.018
TABAGISMO (maços-ano)	51 (68%)	25 (86,2%)	26 (56,5%)	-
Não-fumante	24 (32%)	4 (13,8%)	20 (43,5%)	-
<20	16 (21,3%)	8 (27,6%)	8 (17,4%)	-
>20	34 (45,3 %)	16 (55,2%)	18 (39,1%)	-

DROGAS				
Não - usuário	63 (84,0%)	20 (69%)	42 (91,3%)	-
Usuário	12 (17,3%)	9 (31%)	4 (8,7%)	-
PNM (1)	26 (34,7%)	13 (44.8%)	13 (28,3%)	-
TB (1)	38 (50.7%)	19 (65,5%)	19 (41,3%)	-
PCP (1)	14 (18,7%)	4 (13.8%)	10 (21,7%)	-
Bronquiectasia (1)	24 (32%)	13 (44,8%)	11 (23,9%)	-
EXACERBAÇÃO				
≤ 1 exacerbação	53 (70,7%)	21 (72,4%)	32 (69,6%)	-
≥ 2 exacerbações	22 (29,3%)	8 (27,6%)	14 (30,4%)	-

IMC = índice de massa corporal; HIV = Vírus da Imunodeficiência Adquirida; CD4+ = linfócitos CD4; CV = Carga Viral; TARV = Terapia antirretroviral; PNM= Pneumonia; TB= Tuberculose pulmonar; PCP= Pneumonia por *Pneumocystis Jiroveci.* Dados contínuos descritos em média e desvio padrão; variáveis categóricas descritas em frequências e porcentagens.

Os dados relacionados à função pulmonar dos 75 pacientes, dos não portadores de DPOC e portadores de DPOC após a prova broncodilatadora, estão descritos na tabela 2. Todos os pacientes foram submetidos à prova de broncodilatação no exame de espirometria, entretanto, não foi observado diferença em relação às variáveis espirométricas durante a realização do exame no período pré e pós a prova broncodilatadora, confirma assim a ausência de hiperresponsividade brônquica, ausente nos pacientes DPOC. Entretanto quando comparamos os dois grupos (DPOC e não-DPOC), observamos que há diferença estatística entre eles em relação às variáveis espirométricas após a prova broncodilatadora.

Tabela 2. Variáveis espirométricas de todos os pacientes e dos dois grupos. (DPOC x NÃO-DPOC)

VARIÁVEIS	Total (n=75)	Sem DPOC (n= 46)	DPOC (n=29)	P valor
VEF1 (l)	2,15 ± 0,92	2,48 ± 0,82	1,63 ± 0,84	<0,001
VEF1(%pred)	0,71 ± 0,24	0,82 ± 0,18	0,51± 0,20	<0,001
CVF (l)	2.97 ± 1,13	3,06 ±1,05	2,81± 1,24	<0,001

CVF (% predito)	0,79 ± 0,19	0,83 ± 0,16	0,71 ± 0,22	<0,001
VEF1/CVF (l)	0,71 ± 0,14	0,97 ± 0,07	0,70 ± 0,12	<0,001

BD = Broncodilatador; VEF1 = volume expiratório forçado em um segundo; CVF = capacidade vital forçada; Dados descritos através de média e desvio-padrão.

Na tabela 3, estão relacionadas as correlações do padrão obstrutivo com as variáveis demográficas e clínicas. Destacamos as correlações com *p* valor de até 0,1, a fim de utilizá-las em um modelo de regressão que explique a presença de obstrução.

Tabela 3. Correlações do padrão obstrutivo com os dados demográficos e clínicos de todos os pacientes estudados.

VARIÁVEL	R DE PEARSON
IDADE	0.13
NADIR CD4 (CÓPIAS/mm^3)	-0.14
ÚLTIMO CD4 (CÓPIAS/mm^3)	-0.10
CARGA VIRAL	-0.01
IMC (kg/m^2)	-0.03
CARGA TABÁGICA (MAÇOS-ANO)	0.35*
SEXO (HOMENS)	-1.84
DROGAS	0.29*
PNEUMONIA	-1.83
TUBERCULOSE	0.24*
PNEUMOCISTOSE	-0.10
ASMA	-0.08
BRONQUIECTASIA	0.22*
INTERNAÇÃO/ANO	0.17*
ESCOLARIDADE (ANOS)	-0.21*
COR (RAÇA)	0,48

CD4+ = linfócitos CD4; IMC = índice de massa corporal. *p<0,1 l

A tabela 4 mostra a Análise de Regressão logística com o melhor modelo de regressão (Mc Fadden R^2 =0,204), considerando as seguintes variáveis: carga tabágica (CT), tuberculose e escolaridade. Todos os modelos testados encontram-se no apêndice 4.

Tabela 4. Análise de Regressão logística multivariada. Mc Fadden R^2 =0,204

	Estimativa	Erro Padrão	*Odds Ratio*	z	p	IC 95% Limite inferior	IC 95% Limite superior
Intercepto	-1.017	0.818	0.362	-1.243	0.214	-2.622	0.587
C T (maços-ano)	0.039	0.013	1.040	3.106	0.002	0.014	0.064
Tuberculose	1.385	0.592	3.996	2.341	0.019	0.226	2.545
Escolaridade (anos)	-0.143	0.078	0.866	-1.848	0.05	-0.296	0.009

IC = intervalo de confiança; CT = carga tabágica.

9. DISCUSSÃO

Segundo nossa análise, as variáveis que apresentaram associação com o padrão obstrutivo em pacientes infectados pelo vírus HIV foram: carga tabágica, tuberculose pulmonar, bronquiectasia, drogas, internação/ano e escolaridade. No entanto, na análise de regressão, apenas o tabagismo, a tuberculose pulmonar e a escolaridade em anos mantiveram associação, explicando 20% do desfecho DPOC, nessa população estudada.

Segundo LALLOO *et a*l., 2016, os portadores infectados pelo vírus HIV apresentam vários fatores que predispõe o desenvolvimento da DPOC, são eles: tabagismo, infecções respiratórias recorrentes, uso de drogas e condição sócio-econômica.

Já está bem definido na literatura que o tabaco é o principal fator de risco para o desenvolvimento da DPOC (BIGNA *et al.*, 2018). O tabaco torna os portadores do vírus HIV mais suscetíveis aos efeitos deletérios do cigarro, pois a nicotina tem efeitos moduladores sobre o sistema imune (NOVOTNY *et al.*, 2017), levando-os a desenvolverem uma função pulmonar anormal (CALLIGARO; ESMAIL; GRAY, 2014). Neste trabalho, encontramos a mesma correlação. A carga tabágica (maior que 20 maços/ano) manteve uma correlação positiva com DPOC em pacientes HIV positivo.

TB é a infecção respiratória mais incidente na população HIV. Na maioria dos casos, o paciente já apresentou o quadro de TB mais de uma vez no decorrer da sua história

clínica (BAIG; SAEED; KHALIL, 2010). Indivíduos infectados pelo HIV tem 10% de chance anual a mais ao longo da vida de desenvolver TB quando comparados a indivíduos não infectados (LALLOO *et al*., 2016). Esta doença é considerada um fator de risco para o DPOC (LALLOO *et al*., 2016; NORTH *et al*., 2018), porquanto é responsável por ocasionar um mecanismo de cicatrização parenquimatosa, inflamação crônica das vias aéreas e aumento da quantidade de macrófagos (NORTH *et al.,* 2018). Neste trabalho observamos que a infecção pulmonar mais incidente no grupo estudado foi a tuberculose pulmonar. Em nossa análise, notamos que a TB obteve um grande impacto na associação com o desfecho DPOC, aumentando o risco em até três vezes da população infectada pelo vírus HIV de desenvolver DPOC.

A TB, a infecção pelo HIV e o tabagismo formam uma conexão e representam um grande desafio para a saúde pública brasileira (NOVOTNY *et al.,* 2017). A tuberculose está associada ao tabaco; os indivíduos tabagistas apresentam uma possibilidade 2,5 vezes maior de adquirirem TB de forma recorrente quando comparados a indivíduos não tabagistas. O tabagismo aumenta o risco de infecção da TB, progressão da doença ativa, sem mencionar que a fumaça do tabagismo intra-domiciliar aumenta o risco de TB para os que residem na mesma residência (NOVOTNY *et al*., 2017).

Segundo LALLOO *et al* (2010), existem outros fatores que podem estar vinculados à presença do padrão obstrutivos em indivíduos portadores do HIV, entre eles: uso de drogas e questões socioeconômicas. No atual estudo, não avaliamos renda salarial, entretanto, observando a questão da escolaridade. Podemos inferir que o indivíduo que tem menos condição financeira pode apresentar um grau de escolaridade menor. Notamos nas correlações entre DPOC x drogas e DPOC x baixo nível de escolaridade um $p < 0,1$. Quando estas variáveis foram inseridas no modelo de análise de regressão logística observamos que a baixa escolaridade atingiu um p valor = 0,05, o que nos mostra que há uma correlação entre o baixo nível de escolaridade (até 9 anos de estudo)

e a DPOC. Todavia, o uso de drogas não entrou no melhor modelo de regressão; acreditamos que este fato pode estar relacionado ao tamanho da amostra e por haver uma colinearidade entre as variáveis. Podemos inferir assim, uma tendência à associação da DPOC com o uso de drogas.

Apesar da literatura citar a idade como um fator de associação com a DPOC, nosso estudo não identificou nenhuma associação na correlação entre idade e DPOC, mesmo quando dividida em sub- grupos (r =0,13 e *p* valor de 0,21). Uma revisão sistemática e meta-análise de 2017, que investigou a prevalência de DPOC em portadores do HIV, relata que o aumento da idade não tinha associação ao aumento da incidência de DPOC. Tal fato também foi relacionado ao sexo, haja vista que que atualmente as mulheres também apresentam elevados níveis de consumo de tabaco (BIGNA; KENNE; ASANGBEH, 2018). Não houve associação estatística em nossa pesquisa; o que nos faz constatar, que neste grupo de pacientes, tais variáveis não estão associadas ao desenvolvimento da DPOC em pacientes infectados pelo HIV.

Alguns estudos (GINGO; MORRIS, 2013; LALLOO *et al*., 2016), citam entre as possíveis causa do surgimento da DPOC em HIV, a pneumonia por *Pneumocystis Jirovecii*. Um estudo de 2010 alega que o carreamento, mesmo em um nível mais baixo no organismos de *Pneumocystis* pode estar associado à destruição pulmonar e pacientes colonizados por este mesmo fungo apresentam piora no quadro de obstrução das vias aéreas; esta colonização acarreta em uma manutenção da inflamação, espessamento das vias aéreas e uma forma acelerada de DPOC, além de estar associados a níveis elevados de elastase (KLING *et al*., 2010). Entretanto, no nosso trabalho não foi encontrado correlação entre DPOC e a *Pneumocystis*. Tal fato pode estar relacionado ao número reduzido de pacientes e ao fato da notificação desta patologia ainda não ser obrigatória, como ocorre nos casos de TB. Todavia, esta correlação merece ser melhor estudada futuramente em outros estudos na população brasileira.

Um fato interessante a se destacar é que a maioria dos pacientes faz uso de TARV há menos de 10 anos, tendo alguns até 20 anos de doença diagnosticada. Isto pode estar relacionado à mudança da política de saúde pública, pois a partir de 2013 o início do uso da TARV não estaria ligado à quantidade de células CD4 (como era anteriormente) e sim a partir do momento em que o indivíduo tivesse o diagnóstico de HIV positivo. Na literatura, não há nada definido sobre a relação da TARV com a DPOC. Alguns autores alegam que a TARV proporciona um efeito protetor relacionado ao DPOC, pois promove a redução da carga viral e inflamação (CROTHERS *et al*., 2011b; NORTH *et al.,* 2018), enquanto outros argumentam que o uso da TARV pode ser um fator de predisposição para a DPOC porquanto pode gerar um efeito tóxico pulmonar, provocar infecções latentes e restauração da atividade imunológica (GEORGE *et a*l., 2009; GINGO *et al*., 2010). No entanto, o que sabemos até o momento é que o uso da TARV está relacionado ao aumento da sobrevida dos pacientes HIV, consequentemente estes pacientes ficam mais expostos aos fatores de risco como: tabagismo, drogas, poluição, resposta inflamatória pulmonar causada pelo HIV (mesmo na ausência de infecções pulmonares) e em alguns casos infecções respiratórias (LALLOO *et al*., 2016).

Podemos citar como limitações em nosso estudo o número da amostra. Nossa amostra é de conveniência, pois não conseguimos ter acesso ao número total de pacientes nos dois centros de referências (HUGG e FIOCRUZ). Outra limitação foi a falta de assiduidade (muitas vezes por questões econômicas) dos pacientes às consultas ambulatoriais e a dificuldade de fechar o diagnóstico de *Pneumocystis* nas duas instituições.

10. CONCLUSÃO

Com a realização deste estudo conseguimos identificar indivíduos portadores do vírus HIV, que foram diagnosticados com DPOC. Encontramos algumas variáveis que

estão associadas com este desfecho nesta população, como: tabagismo (com carga tabágica maior que 20 maços/ano), tuberculose pulmonar e baixo grau de escolaridade (abaixo de nove anos de estudo).

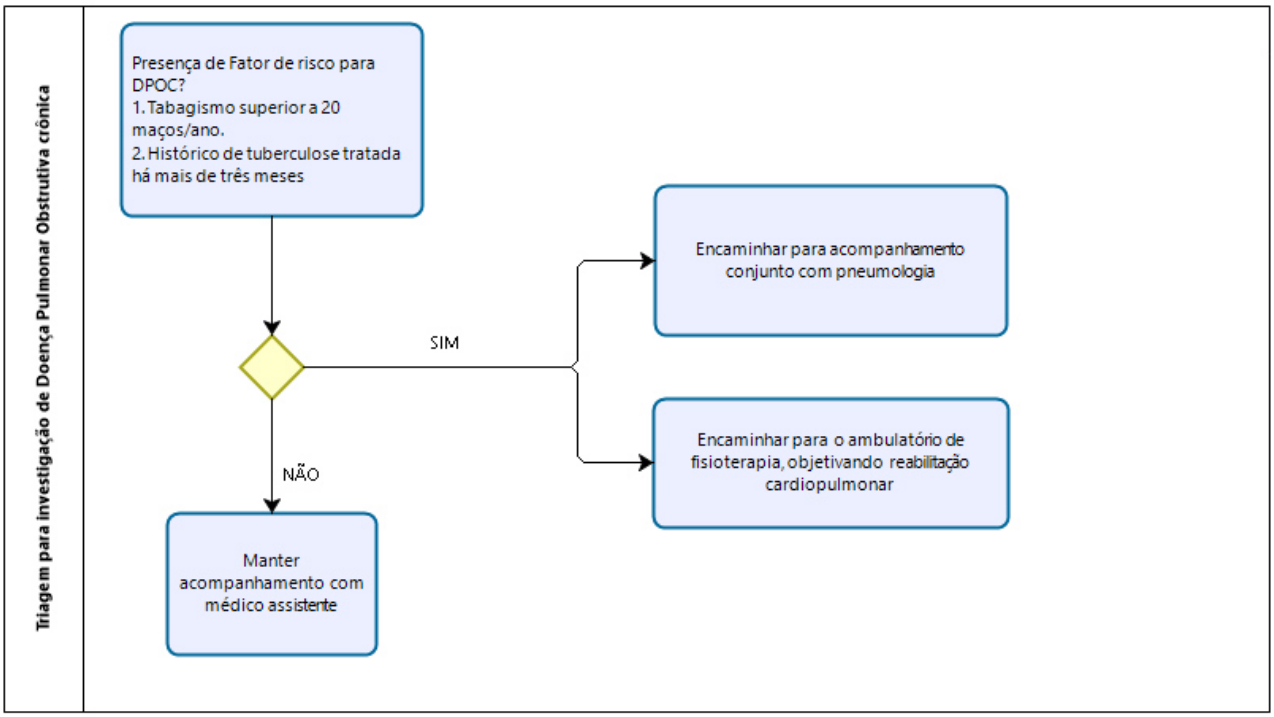
11. EXPECTATIVAS FUTURAS (PRODUTO FINAL)

Por meio dos resultados adquiridos neste estudo, desejamos chamar a atenção para prevenção e para um melhor acompanhamento para pacientes que são infectados pelo HIV, apresentam histórico de tabagismo, uso de drogas; são diagnosticados e realizam o tratamento para tuberculose, a fim de prevenir ou amenizar danos pulmonares futuros, como a DPOC. Nosso intuito é acrescentar uma visão preventiva à política de saúde pública referente ao cuidado às pessoas portadoras do vírus HIV em relação ao desenvolvimento da DPOC e os fatores de risco encontrados neste estudo.

A partir desse estudo, desenvolvemos um instrumentos de triagem, a ser repassado aos ambulatórios de imunologia e infectologia dessas instituições, a fim de que os pacientes infectados pelo vírus HIV que apresentem histórico de tabagismo e tuberculose pulmonar possam ser encaminhados a setores específicos e capacitados, com a finalidade de investigar de forma precoce a possibilidade da presença da DPOC e obter o tratamento adequado. Apesar da baixa escolaridade ter se mostrado um fator de predisposição para o desenvolvimento da DPOC em nosso estudo, tal variável não entraria em nosso fluxograma por não servir de instrumento direto para encaminhamento médico. Entretanto, a pesquisa de tal dado deverá estar presente na primeira avaliação médica, por meio de anamnese, de forma a identificar esta parcela da população, que estaria mais suscetível ao desenvolvimento da DPOC.

Para isso, formulamos um instrumento de triagem que será repassado aos ambulatórios-fonte de imunologia e infectologia dos dois centros de referência desse estudo, e que representa o produto dessa dissertação de mestrado profissional. (APÊNDICE 3)

FIGURA 3 - FLUXOGRAMA DE TRIAGEM PARA INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA



12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, E. et al. Adesão dos portadores do HIV/AIDS ao tratamento: fatores intervenientes, Paraíba, v.15, n.2, p. 208-216, abr./jun. 2011.

ATTIA, E. F. et al. Increased Risk of Radiographic Emphysema in HIV Is Associated with Elevated Soluble CD14 and Nadir CD4. Chest, v. 146, n. 6, p. 1543–1553, dez. 2014.

BAIG, I. M.; SAEED, W.; KHALIL, K. F. Post-Tuberculous Chronic Obstructive Pulmonary Disease. v. 20, p. 3, 2010.

BARNES, P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 138, n. 1, p. 16–27, jul. 2016.

BIGNA, J. J. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 2, p. e193–e202, fev. 2018.

BIGNA, J. J. R.; KENNE, A. M.; ASANGBEH, S. L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in the global HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis protocol. **Systematic Reviews**, v. 6, n. 1, dez. 2017.

BYRNE, A. L. et al. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 32, p. 138–146, mar. 2015.

CALLIGARO, G. L.; ESMAIL, A.; GRAY, D. M. Severe airflow obstruction in vertically acquired HIV infection: HIV infection and airflow obstruction. **Respirology Case Reports**, v. 2, n. 4, p. 135–137, dez. 2014.

CAMARGO, L. A. C. DA R.; PEREIRA, C. A. DE C. Dispneia em DPOC: além da escala modified Medical Research Council. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 5, p. 571–578, out. 2010.

COELHO, L. E. et al. Predictors of opportunistic illnesses incidence in post combination antiretroviral therapy era in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, dez. 2016.

CROTHERS, K. et al. HIV Infection and Risk for Incident Pulmonary Diseases in the Combination Antiretroviral Therapy Era. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 3, p. 388–395, fev. 2011a.

CROTHERS, K. et al. HIV-Associated Lung Infections and Complications in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 8, n. 3, p. 275–281, 1 jun. 2011b.

DA INFECÇÃO, T. P. M. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. 2013.

DE CASTRO PEREIRA, C. A. ESPIROMETRIA. **J Pneumol**, v. 28, supl. 3,out. 2002.

DE CLERCQ, E. Antiretroviral drugs. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 10, n. 5, p. 507–515, out. 2010.

FETTIG, J. et al. Global Epidemiology of HIV. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 3, p. 323–337, set. 2014.

GEORGE, M. P. et al. Respiratory Symptoms and Airway Obstruction in HIV-Infected Subjects in the HAART Era. **PLoS ONE**, v. 4, n. 7, p. e6328, 21 jul. 2009.

GINGO, M. R. et al. Pulmonary Function Abnormalities in HIV-Infected Patients during the Current Antiretroviral Therapy Era. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 182, n. 6, p. 790–796, 15 set. 2010.

GINGO, M. R.; MORRIS, A. Pathogenesis of HIV and the Lung. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 10, n. 1, p. 42–50, mar. 2013.

GLOBAL INITIAVTIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. 2018 REPORT.

GÜDER, G. et al. GOLD or lower limit of normal definition? a comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. **Respiratory Research**, v. 13, n. 1, p. 13, 2012.

HIRANI, A. et al. Prevalence of obstructive lung disease in HIV population: A cross sectional study. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 11, p. 1655–1661, nov. 2011.

HOGG, J. C.; TIMENS, W. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 4, n. 1, p. 435–459, fev. 2009.

JACKSON H; HUBBARD R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey**. BMJ,** VOLUME 327: 653–4, set 2003.

JOHNSON, S. R. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. **Thorax**, v. 71, n. 2, p. 105–106, fev. 2016.

KIM, V. et al. Comparison between an Alternative and the Classic Definition of Chronic Bronchitis in COPDGene. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 12, n. 3, p. 332–339, mar. 2015.

KLING, H. M. et al. Relationship of Pneumocystis jiroveci Humoral Immunity to Prevention of Colonization and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Primate Model of HIV Infection. **Infection and Immunity**, v. 78, n. 10, p. 4320–4330, 1 out. 2010.

LALLOO, U. G. et al. HIV and COPD: a conspiracy of risk factors: HIV and COPD: a conspiracy of risks. **Respirology**, v. 21, n. 7, p. 1166–1172, out. 2016.

LAMPRECHT, B. et al. COPD in Never Smokers. **Chest**, v. 139, n. 4, p. 752–763, abr. 2011.

LANGE, P. et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 2, p. 111–122, 9 jul. 2015.

LEE, S. W. et al. The Risk of Obstructive Lung Disease by Previous Pulmonary Tuberculosis in a Country with Intermediate Burden of Tuberculosis. **Journal of Korean Medical Science**, v. 26, n. 2, p. 268, 2011.

LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095–2128, dez. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV. Brasília, dezembro de 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidimiológico: HIV AIDS 2017.

MIRZA, S. et al. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 93, n. 10, p. 1488–1502, out. 2018.

NELSON, M. P. et al. Experimental *Pneumocystis* lung infection promotes M2a alveolar macrophage-derived MMP12 production. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 303, n. 5, p. L469–L475, set. 2012.

NORRIS, K. A. et al. Pneumocystis Colonization, Airway Inflammation, and Pulmonary Function Decline in Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Immunologic Research**, v. 36, n. 1–3, p. 175–188, 2006

NORTH, C. M. et al. HIV Infection, Pulmonary Tuberculosis, and COPD in Rural Uganda: A Cross-Sectional Study. **Lung**, v. 196, n. 1, p. 49–57, fev. 2018.

NOVOTNY, T. et al. HIV/AIDS, tuberculose e tabagismo no Brasil: uma sindemia que exige intervenções integradas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. suppl 3, 21 set. 2017.

PAU, A. K.; GEORGE, J. M. Antiretroviral Therapy. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 3, p. 371–402, set. 2014.

PEFURA-YONE, E. W. et al. Clinical significance of low forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity following treated pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 4, n. 7, p. e005361–e005361, 23 jul. 2014.

RABAHI, M. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, p. 1525, jul. 2015.

RAYNAUD, C.; ROCHE, N.; CHOUAID, C. Interactions between HIV infection and chronic obstructive pulmonary disease: Clinical and epidemiological aspects. **Respir Res**, v. 12, n. 117, p. 10–1186, 2011.

RENNARD SI, VESTBO J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. **Lancet**. Apr 15;367(9518):1216-9, 2006

SAFFIER, I. P.; KAWA, H.; HARLING, G. A scoping review of prevalence, incidence and risk factors for HIV infection amongst young people in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, dez. 2017.

SILVA, GPF. et al. Validação do Teste de Avaliação da DPOC em português para uso no Brasil. **J Bras Pneumol**, 39(4):402-408. 2013.

THOMSEN, M. et al. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 7, p. 543–550, set. 2013.

VAN DIJK, W. et al. Clinical Relevance of Fixed Ratio vs Lower Limit of Normal of FEV1/FVC in COPD: Patient-Reported Outcomes From the CanCOLD Cohort. **The Annals of Family Medicine**, v. 13, n. 1, p. 41–48, 1 jan. 2015.

VAN ZYL SMIT, R. N. et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. **European Respiratory Journal**, v. 35, n. 1, p. 27–33, 1 jan. 2010a.

VAN ZYL-SMIT, R. N. et al. The Convergence of the Global Smoking, COPD, Tuberculosis, HIV, and Respiratory Infection Epidemics. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 24, n. 3, p. 693–703, set. 2010b.

WILLCOX, P. A.; FERGUSON, A. D. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. **Respiratory Medicine**, v. 83, n. 3, p. 195–198, maio 1989.

WILSON, E. M. P.; SERETI, I. Immune restoration after antiretroviral therapy: the pitfalls of hasty or incomplete repairs. **Immunological Reviews**, v. 254, n. 1, p. 343–354, jul. 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

“Fatores de associação para desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crônica em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)” - Hospital Universitário Gafrée e Guinle

Este termo de consentimento livre e esclarecido atende às determinações da Resolução 466/2012.

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa com o seguinte tema: “Análise de associação entre infecção pelo Vírus Da Imunodeficiência Humana (HIV) / SIDA e fatores de risco para o desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica”.

Esse estudo está sendo conduzido pela fisioterapeuta Isabela Melo.

A seguir estão descritas algumas informações importantes da presente pesquisa.

Objetivo: analisar a relação entre a infecção HIV/AIDS e fatores de risco para o desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Justificativa: muitos pacientes infectados pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) podem ser acometidos por infecções oportunistas respiratórias e por ocorrerem de forma recorrente podem desenvolver a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

Explicação do procedimento: Serão coletados dados dos prontuários dos pacientes, os mesmos serão convidados para responder dois questionários (MMRC e CAT). O MMRC avalia o grau da falta de ar e o CAT é um instrumento simples e curto, tem por objetivo avaliar o impacto dos sintomas da doença respiratória. Será realizado um exame chamado espirometria, o qual tem por objetivo avaliar quantidade de ar que entrará e sairá dos pulmões.

Antes da espirometria, o paciente deverá repousar entre 5 a 10 minutos, o ambiente deverá ser calmo e privado. Durante o exame, o paciente deverá estar na posição sentada, retirar próteses orais, e não poderá ter limitação para movimentos respiratórios (coletes ou cintos ajustados). Coloca-se o clipe nasal e o paciente ajustará os lábios ao bocal, de uma maneira que não permita escape aéreo. O paciente irá respirar profundamente seguida de uma pausa sem soltar o ar por até três segundos, e sem parar de respirar, irá uma soltar o ar de forma rápida e forçada. Ao final desta, irá respirar profundamente mais uma vez. O teste será realizado três vezes, a fim de obter o melhor resultado. O teste será realizado antes da aplicação da medicação broncodiladora chamada Salbutamol (400 µcg) e após, com a finalidade de observar a resposta do paciente à prova de broncodilatação.

Riscos e benefícios: os pacientes podem referir falta de ar e tonturas durante o exame de espirometria. Poderá haver também algum constrangimento mínimo por parte dos pacientes no momento de responder algumas questões dos questionários. Caso ocorra, você tem o direito de se negar a responder. Os benefícios serão indiretos, os resultados do estudo poderão auxiliar com maior especificidade no tratamento destes pacientes.

Garantia de esclarecimento, liberdade de recusa e garantia de sigilo: Declaro que as informações obtidas nesta pesquisa não serão associadas a identidade de nenhum dos participantes, respeitando assim o seu anonimato.

A participação neste estudo é totalmente voluntária. O paciente tem o direito de não participar em qualquer momento que desejar, sem que haja prejuízo de seu tratamento médico.

Os resultados dos exames serão entregues a você e serão confidenciais. Estas informações serão utilizadas para fins científicos em publicações de revistas, anais de eventos e congressos, não sendo revelada a identidade dos participantes e só após o seu consentimento.

Custos da participação, ressarcimento e indenização por eventuais danos: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional em caso de haver gastos de tempo, transporte, alimentação, etc deve ser prevista uma compensação financeira que deverá ser calculada de acordo com os gastos reais do participante.

Ciente e de acordo com o que foi anteriormente exposto,

Eu_____; RG.: _____, estou de acordo em participar desta pesquisa, assinando este consentimento em duas vias, ficando com a posse de uma delas. Em caso de dúvidas poderei entrar em contato com a fisioterapeuta Isabela Melo da Silva, celular: (21) 99947-4919 ou contactar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, situado Rua Mariz e Barros, 775 - CEP 20.270-002, Maracanã, Rio de Janeiro - RJ, telefone (21) 2264-5177.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20___.

_____

Assinatura do participante

_____

Assinatura do responsável pela pesquisa

APÊNDICE 2 - FICHA DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome: **Idade:**

Prontuário: **Data da última consulta:**

CD4 (data): **Carga viral (data):**

TARV: **Tempo de TARV:**

Peso: **Altura:** **Carga tabágica:**

HAS ( ) DM ( ) TB ( ) PNM ( ) PCP ( ) ASMA ( ) BQT ( )

Classificação DPOC:

MRC: **CAT:**

Espirometria (data):

	Pré BD	Pós BD
CVF		
VEF1		
VEF/CVF		
PFE		
FEV 25-75%		

Exacerbação/ ano:

Internação/ano:

APÊNDICE 3 - SEQUÊNCIA DE ANÁLISES DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Model summary CARGA TABÁGICA

Model	Deviance	AIC	BIC	df	X^2	p	McFadden R^2	Nagelkerke R^2	Tjur R^2
H_0	100.09	102.085	104.403	74					
H_1	90.49	94.494	99.129	73	9.591	0.002	0.096	0.163	0.157

Coefficients

	Estimate	Standard Error	Odds Ratio	z	p	95% Confidence interval	
						Lower bound	Upper bound
(Intercept)	-1.200	0.365	0.301	-3.285	0.001	-1.915	-0.484
C T	0.030	0.011	1.030	2.791	0.005	0.009	0.051

Model CT + drogas

Model	Deviance	AIC	BIC	df	X^2	p	McFadden R^2	Nagelkerke R^2	Tjur R^2
H_0	100.09	102.085	104.403	74					
H_1	85.44	91.440	98.393	72	14.645	< .001	0.146	0.241	0.199

Coefficients

	Estimate	Standard Error	Odds Ratio	z	p	95% Confidence interval	
						Lower bound	Upper bound
(Intercept)	-1.450	0.399	0.235	-3.[illegible]	< .001	-[illegible]	-0.668

Model CARGA TABÁGICA + drogas + BK

Model	Deviance	AIC	BIC	df	X^2	p	McFadden R^2	Nagelkerke R^2	Tjur R^2
H_0	100.09	102.085	104.403	74					
H_1	80.69	88.686	97.956	71	19.399	< .001	0.194	0.309	0.291

Coefficients

						95% Confidence interval	
	Estimate	Standard Error	Odds Ratio	z	p	Lower bound	Upper bound
(Intercept)	-2.198	0.580	0.111	-3.788	< .001	-3.336	-1.061
C T	0.035	0.012	1.035	2.851	0.004	0.011	0.058
DROGAS	1.146	0.726	3.146	1.579	0.114	-0.277	2.569
TB PULM	1.245	0.593	3.475	2.101	0.036	0.084	2.407

Model summary (CARGA TABÁGICA + BK)

Model	Deviance	AIC	BIC	df	X^2	p	McFadden R^2	Nagelkerke R^2	Tjur R^2
H_0	100.09	102.085	104.403	74					
H_1	83.28	89.284	96.237	72	16.801	< .001	0.168	0.272	0.288

Coefficients

	95% Confidence interval

	Estimate	Standard Error	Odds Ratio	z	p	Lower bound	Upper bound
(Intercept)	-2.167	0.582	0.115	-3.723	< .001	-3.308	-1.026
C T	0.037	0.012	1.038	3.032	0.002	0.013	0.061
TB PULM	1.462	0.577	4.315	2.533	0.011	0.331	2.593

1.

Model summary (CARGA TABÁGICA + BK + BQT)

Model	Deviance	AIC	BIC	df	X^2	p	McFadden R^2	Nagelkerke R^2	Tjur R^2
H_0	100.09	102.085	104.403	74					
H_1	81.86	89.864	99.134	71	18.221	< .001	0.182	0.293	0.300

Coefficients

						95% Confidence interval	
	Estimate	Standard Error	Odds Ratio	z	p	Lower bound	Upper bound
(Intercept)	-2.300	0.602	0.100	-3.820	< .001	-3.480	-1.120
C T	0.036	0.012	1.037	2.980	0.003	0.012	0.061
TB PULM	1.303	0.593	3.680	2.196	0.028	0.140	2.466
BRONQUIECTASIA	0.689	0.578	1.992	1.194	0.233	-0.443	1.821

Model summary (CARGA TABÁGICA + BK + PNM)

Model	Deviance	AIC	BIC	df	X^2	p	McFadden R^2	Nagelkerke R^2	Tjur R^2

Model summary (CARGA TABÁGICA + BK + PNM)

Model	Deviance	AIC	BIC	df	X^2	p	McFadden R^2	Nagelkerke R^2	Tjur R^2
H_0	100.09	102.085	104.403	74					
H_1	82.01	90.012	99.282	71	18.073	< .001	0.181	0.291	0.306

Coefficients

						95% Confidence interval	
	Estimate	Standard Error	Odds Ratio	z	p	Lower bound	Upper bound
(Intercept)	-2.384	0.628	0.092	-3.794	< .001	-3.616	-1.153
C T	0.036	0.012	1.037	2.931	0.003	0.012	0.061
TB PULM	1.475	0.581	4.370	2.536	0.011	0.335	2.614
PNEUMONIA	0.633	0.562	1.883	1.127	0.260	-0.468	1.734

Model summary (CARGA TABÁGICA + BK + escolaridade anos) – MELHOR PADRÃO!!!!!!!

Model	Deviance	AIC	BIC	df	X^2	p	McFadden R^2	Nagelkerke R^2	Tjur R^2
H_0	100.09	102.085	104.403	74					
H_1	79.63	87.630	96.900	71	20.455	< .001	0.204	0.324	0.288

Coefficients

						95% Confidence interval	
	Estimate	Standard Error	Odds Ratio	z	p	Lower bound	Upper bound

	Estimate	Standard Error	Odds Ratio	z	p	Lower bound	Upper bound
(Intercept)	-1.017	0.818	0.362	-1.243	0.214	-2.622	0.587
C T	0.039	0.013	1.040	3.106	0.002	0.014	0.064
TB PULM	1.385	0.592	3.996	2.341	0.019	0.226	2.545
esc anos	-0.143	0.078	0.866	-1.848	0.050	-0.296	0.009

Model summary (CARGA TABÁGICA + BK+ escolaridade anos + internação/ano)

Model	Deviance	AIC	BIC	df	X^2	p	McFadden R^2	Nagelkerke R^2	Tjur R^2
H_0	100.09	102.085	104.403	74					
H_1	77.90	87.901	99.489	70	22.184	< .001	0.222	0.348	0.141

Coefficients

					95% Confidence interval	
	Estimate	Standard Error	Odds Ratio	z	p	Lower bound	Upper bound
(Intercept)	-1.130	0.835	0.323	-1.353	0.176	-2.767	0.507
C T	0.039	0.013	1.040	3.090	0.002	0.014	0.064
TB PULM	1.413	0.598	4.107	2.364	0.018	0.241	2.584
esc anos	-0.147	0.080	0.864	-1.834	0.067	-0.303	0.010
INTERNAÃ‡Ãƒ/ANO	1.191	0.923	3.289	1.290	0.197	-0.619	3.000

Note. dpoc level '1' coded as class 1.

ANEXOS

Anexo 1- Questionário de avaliação da DPOC (CAT)

O seu nome:

Data de hoje:

CAT
COPD Assessment Test

Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™–CAT)

Esse questionário irá ajudá-o e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e o no seu dia a dia.As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz ( ) (X) ( ) ( ) ( ) ( ) **Estou muito triste**

			PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	0 1 2 3 4 5	Tenho tosse o tempo todo	
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	0 1 2 3 4 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)	
Não sinto nenhuma pressão no peito	0 1 2 3 4 5	Sinto uma grande pressão no peito	
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	0 1 2 3 4 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	0 1 2 3 4 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa	
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	0 1 2 3 4 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar	
Durmo profundamente	0 1 2 3 4 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar	
Tenho muita energia (disposição)	0 1 2 3 4 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)	

ANEXO 2 - ESCALA DE DISPNEIA (MMRC)

0 Dispnéia somente ao realizar exercício intenso

1 Dispnéia ao subir escadas ou ladeira ou andar apressadamente no plano

2 Dispnéia no próprio passo no plano ou dificuldade para acompanhar o passo de outra pessoa da mesma idade

3 Dispnéia no plano em menos de 100m ou após alguns minutos

4 Muito dispnéico para sair de casa ou dispnéia para se vestir/despir

ANEXO 3 - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HUGG

UNIRIO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE / HUGG- UNIRIO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)/ SIDA E FATORES DE RISCO PARA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Pesquisador: ISABELA MELO DA SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 69817417.9.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.366.313

Apresentação do Projeto:

A apresentação está razoável, será preciso aprimorar a linguagem técnica empregada para que se aproxima de um perfil científico apropriado para o objetivo dos pesquisadores.

Objetivo da Pesquisa:

Precisa ser mais elaborado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos ao paciente que podem ser contornados conforme descrito pelos pesquisadores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Assunto original, que é percebido na prática médica, mas ainda não foi estudado, até onde eu tenho conhecimento, nesse hospital. Contudo, falta tecnicidade ao projeto, que precisa ser melhor elaborado para que os pesquisadores tenham sucesso em seus objetivos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

vide acima no item "Comentários e Considerações sobre a Pesquisa"

Recomendações:

Reescrever o projeto para atender as normas científicas vigentes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O estudo está aprovado pelo relator.

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 **Fax:** (21)1264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com

Continuação do Parecer: 2.366.313

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_928939.pdf	09/06/2017 18:10:07		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta.docx	09/06/2017 18:04:58	ISABELA MELO DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.docx	08/06/2017 21:08:27	Vívian Pinto de Almeida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	08/06/2017 21:08:15	Vívian Pinto de Almeida	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	08/06/2017 21:07:42	Vívian Pinto de Almeida	Aceito
Brochura Pesquisa	brochura.docx	02/06/2017 13:31:54	Vívian Pinto de Almeida	Aceito
Outros	outros.docx	02/06/2017 13:28:45	Vívian Pinto de Almeida	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	anexos.docx	02/06/2017 13:27:35	Vívian Pinto de Almeida	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	02/06/2017 13:26:28	Vívian Pinto de Almeida	Aceito
Folha de Rosto	images.pdf	02/06/2017 13:09:29	Vívian Pinto de Almeida	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIO DE JANEIRO, 06 de Novembro de 2017

Assinado por:
Pedro Eder Portari Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 **Fax:** (21)1264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com

ANEXO 4 - CARTA DE INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

IPEC
EVANDRO CHAGAS

DECLARAÇÃO DE INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE

Declaro que esta Instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co- participante do projeto de pesquisa **" Medidas de associação entre infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)/ SIDA e fatores de risco para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica"** e do seu compromisso no resguardo da segurança e bem- estar dos sujeitos de pesquisa neles recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Esta Instituição conhece e se compromete a cumprir as Resoluções éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12.

Rio de Janeiro, 06 de junho de 2017

Dra. Denise M. Medeiros
Terapia Intensiva - Pneumologia
CRM-RJ 5260047-3

Assinatura e carimbo do responsável da Instituição