Frequência e fatores associados aos sinais clínicos de miopatias em uma série de casos de pacientes HIV positivos internados em um centro de referência terciário em uma capital na região sul do Brasil

André Luiz Pereira Martins[1], Maria Luiza Areal Corrêa de Sá e Benevides[2], Edson Pillotto Duarte[3].

[1]Acadêmico de Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Florianópolis, Santa Catarina (SC), Brasil. Endereço Eletrônico: martinsandrelp@gmail.com.

[2]Médica Residente em Neurologia, Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, SC, Brasil. Endereço Eletrônico: marialb994@hotmail.com.

[3]Médico Neurologista e Professor de Neurologia do Internato Médico, Hospital Regional de São José e UNISUL, Florianópolis, SC, Brasil. Endereço Eletrônico: edsonpduarte@gmail.com.

Autor Correspondente:

André Luiz Pereira Martins

Contato +55 48 99978-2810

E-mail martinsandrelp@gmail.com

Universidade do Sul de Santa Catarina

Av. Pedra Branca, 25, Pedra Branca, Palhoça, SC, 88137-270

Resumo

O HIV, a proteína viral e os medicamentos antirretrovirais provocam uma cascata neuroinflamatória capaz de degradar a estrutura neuromuscular. Consequentemente, diversas comorbidades surgem; entre elas, a miopatia. Investigou-se a frequência e os fatores associados às miopatias em pacientes HIV+ acompanhados no Hospital Nereu Ramos, centro de referência terciário em Florianópolis, Santa Catarina, no sul do Brasil. Estudo realizado em forma de censo com o total de 76 pacientes HIV+ internados de fevereiro a agosto de 2019, os quais foram submetidos a questionário desenvolvido pelos autores, exame neurológico, aferição da força dos membros por dinamômetros e tiveram seus prontuários revisados. Miopatia foi definida por critérios clínicos. Variáveis demográficas, clínicas e de força foram investigadas e relacionadas à miopatia. A frequência de miopatia foi de 10,5%, entre os quais 25% referiram mialgia. A diminuição de força em dinanometria (braços: p=0,02; coxas: p<0,01) e menor circunferência (braços: p<0,01; coxas: p=0,01) proximais se mostraram associadas à presença de miopatia. Além disso, miopatia foi menos frequente entre os pacientes do sexo masculino (p=0,02; IC 95%=1-1,52; RP=1,23). A frequência de miopatia mostrou-se considerável entre pacientes HIV+ e sugere-se que a dinamometria e a circunferência dos membros proximais possam ser ferramentas diagnósticas valiosas.

Palavras-chaves: Miopatia; HIV; AIDS.

Abstract

HIV, viral protein and antiretroviral drugs provoke a neuroinflammatory cascade that causes damage to neuromuscular structures. Therefore, several comorbidities arise. Among them, there is myopathy. The frequency of myopathy and the associated factors in HIV+ patients followed at Nereu Ramos Hospital, a tertiary referral center in southern Brazil were investigated. This was a census-based study with a total of 76 HIV+ patients admitted from February to August 2019, they were interviewed and submitted to a questionnaire developed by the authors, which included neurological examination, evaluation of proximal and distal strength of upper and lower limbs by dynamometers and medical records review. Myopathy was defined by clinical criteria. Demographic, clinical and strength variables were investigated. The frequency of myopathy was 10.5%, among which 25% had reported myalgia. Decreased strength in dynamometry ($p=0.02$ for arms; $p<0.01$ for thighs) and reduced circumference ($p<0.01$ for arms; $p=0.01$ for thighs) of proximal limbs were associated to myopathy. Moreover, myopathy was less frequent among males (p= 0,02; IC 95%=1-1,52; RP=1,23). The frequency of myopathy is relevant among HIV patients, and dynamometry together with proximal limbs circumference might be valuable diagnostic tools.

Key-words: Myopathy; HIV; AIDS.

1. Introdução

Desde o provável início da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em 1920 – na República Democrática do Congo – à epidemia iniciada em 1960, o HIV mostra-se como protagonista de uma das mais devastadoras infecções ocorridas na história da humanidade[1]. Desde o início da epidemia, calcula-se que mais de 75 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e aproximadamente 32 milhões morreram devido ao vírus[2].

A evolução da infecção pelo HIV possui algumas fases de apresentação clínica. A primeira fase representa a Síndrome Retroviral Aguda (SRA); a segunda, a fase de Latência; e, quando há infecções oportunistas, configura-se a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Em todas as fases, comorbidades são comuns, como pneumocistose, tuberculose pulmonar atípica, desenvolvimento de neoplasias e acometimento de diversos órgãos e sistemas, entre eles, o sistema nervoso[3,4].

Em relação aos acometimentos neurológicos, o HIV provoca um distúrbio neurotóxico no Sistema Nervoso Central (SNC). O próprio vírus, a proteína viral e as terapias antirretrovirais (TARVs) desencadeiam uma cascata neuroinflamatória capaz de degradar a estrutura neural. Entre as proteínas virais relacionadas ao dano do sistema nervoso, destacam-se a *gp120* e a proteína *Tat*, que provocam apoptose neuronal pelo estresse oxidativo e pelo aumento da expressão do ligante *Fas* (indutor celular de apoptose)[5]. Por fim, a neurotoxicidade pode provocar três grandes doenças: a demência[6], a neuropatia periférica[7] e as miopatias[8].

Além do vírus e da neurotoxicidade, alguns fatores socioambientais estão associados a essas doenças. Por exemplo, o tabagismo revelou associação com as neuropatias periféricas[9]; o tipo da TARV utilizado, o uso irregular da TARV e o tempo de evolução da doença estão relacionados a maior ocorrência de demência[10] e de miopatias[11].

A fisiopatologia da miopatia relacionadas ao HIV envolve os linfócitos T. Essas células são de suma importância no reparo da fibra muscular e previnem a lesão inflamatória no músculo. Portanto, quando esses linfócitos estão em número reduzido devido à infecção pelo HIV, o músculo não recebe o reparo necessário e fica desprotegido quando exposto a reações inflamatórias; assim,

o conjunto dessa ineficiência leva a um tipo de miopatia frequente no paciente HIV+, a miopatia inflamatória[12].

As miopatias apresentam prevalências variadas entre os pacientes HIV positivos, pois dependem dos critérios estabelecidos para fim diagnóstico. Estudos baseados no diagnóstico anatomopatológico mostraram prevalência de 24-28% em pacientes HIV positivos[13,14], já estudos conduzidos com diagnóstico clínico de miopatia apresentaram prevalência em torno de 1,98%[15].

Os sintomas clínicos podem iniciar em diferentes estágios da doença pelo HIV. Podem ocorrer na fase de soroconversão, de maneira a se apresentarem como mialgias inespecíficas. Ou então, podem surgir durante a restauração das células inflamatórias, entre o fim da SRA e início da fase latente. Há, ainda, pacientes que adquirem a miopatia devido à toxicidade dos medicamentos antirretrovirais, principalmente pacientes em uso de Zidovudina (AZT)[16].

As manifestações clínicas caracterizam-se por fraqueza de progressão lenta – meses a anos –, que afeta predominantemente a musculatura proximal dos membros[17]. Um marcador importante nas miopatias é a enzima creatinoquinase (CK), cujo valor aumentado em duas vezes o valor de referência (0-250 U/L para homens <60 anos; 0-200 U/L para homens >60 anos; 0-150 U/L para mulheres) ou permanência de resultados elevados são associados à presença de miopatia[18]. Outros exames complementares importantes são a eletroneuromiografia (ENMG) e a biópsia muscular, os quais auxiliam no diagnóstico de miopatia. Poucos estudos mostram a frequência de evidências clínicas baseada em sinais e sintomas de miopatia entre esses pacientes.

A miopatia provocada pelo HIV compromete a qualidade de vida do paciente, haja vista que a fraqueza e a dor muscular podem prejudicar as atividades de vida diária, como caminhar, correr, subir escadas, levantar-se de uma posição sentada ou agachada, entre outras[19]. Além disso, seu diagnóstico pode ser limitado e subestimado pelo restrito acesso aos exames complementares (CK, ENMG e biópsia) em locais com poucos recursos. Estudos mais abrangentes e a abordagem multidisciplinar podem contribuir para reduzir as morbidades relacionadas às miopatias e propor ferramentas diagnósticas mais simples.

Em vista disso, o presente estudo se propôs a investigar a frequência e os fatores associados aos sinais clínicos de miopatias em uma série de casos de pacientes HIV positivos internados em um centro de referência terciário em uma capital do sul do Brasil.

2. Materiais e Métodos

2.1 População em estudo

O estudo foi realizado na forma de censo nas dependências do Hospital Nereu Ramos (HNR), centro de referência terciário em infectologia e pneumologia na região sul do Brasil.

A população em estudo foi composta por todos os pacientes HIV positivos, que respeitavam os critérios de inclusão e exclusão, internados no HNR para tratamento e/ou acompanhamento da evolução da doença no período de fevereiro a agosto de 2019. Foram selecionados indivíduos HIV positivos internados em todas as unidades do hospital: DIP I (Doenças Infectoparasitárias I), DIP II (Doenças Infectoparasitárias II), Tisiologia, Ala Egy e Pavilhão.

Foram incluídos pacientes HIV positivos com idade maior ou igual a 18 anos, com diagnóstico confirmado, em acompanhamento no HNR, de ambos os sexos, com ou sem tratamento antirretroviral em andamento.

Em contrapartida, foram excluídos os pacientes com incapacidade de realizar os testes necessários nesta pesquisa, ou seja, com avançado comprometimento neurocognitivo, acamado, em delirium, com incapacidade de comunicação (por exemplo afasia), com rebaixamento do nível de consciência (escala de coma de Glasgow menor que 13), ou que estavam internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

A coleta dos dados foi realizada em quatro etapas por entrevistador submetido a treinamento prévio e apto a conduzir todos os passos da coleta. A primeira etapa foi constituída pela análise de prontuários, em que foram coletados os itens: idade, sexo, peso, altura, tempo de diagnóstico de HIV (em anos), tempo de terapia antirretroviral (em anos), carga viral (em cópias/mL), nível sérico de LTCD4+ (em céulas/mm^3), Hepatite C (foi considerado paciente com infecção se Anti-HCV positivo), Diabetes Mellitus e infecções oportunistas.

Na segunda etapa, foi aplicado questionário desenvolvido pelos autores (anexo B), constituído por perguntas rápidas e objetivas, o qual levou em torno de 15 minutos para ser aplicado. As perguntas eram: cor de pele, escolaridade, alcoolismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas e dor muscular (mialgia).

Na terceira etapa, foi realizado o exame físico neurológico na sua totalidade. Inicialmente, realizou-se avaliação das funções superiores, seguido do exame dos pares cranianos. Em seguida, examinou-se a força motora dos membros superiores e inferiores, regiões proximais e distais e simetria, de acordo com a classificação de escala global de força (MRC). Na sequência, foram examinados os reflexos tendinosos (com martelo de *Tromner*) e a sensibilidade.

Por fim, na quarta etapa, foi aferida a circunferência dos membros com uso de fita métrica: braço, antebraço, coxa e perna. Após, aferiram-se as forças proximal e distal dos membros superiores e inferiores com o uso de dinamômetro, sobre o qual o paciente aplicou força para que os aparelhos a graduassem em kgf.

Dois dinamômetros foram utilizados para a aferição de força. Um dinamômetro de preensão palmar, cuja medição fornece dados da musculatura distal dos membros superiores e um dinamômetro de plataforma, cuja medição fornece dados da musculatura proximal dos membros superiores e proximal e distal dos membros inferiores.

O critério clínico estabelecido para miopatia (variável dependente/desfecho estudado) foi: diminuição de força (na escala MRC) proximal, bilateral, simétrica e possuir reflexos tendinosos e sensibilidade preservados, na ausência ou presença de mialgia[20].

2.2 Análise Estatística

Os dados foram analisados no programa SPSS versão 18.0. Na análise descritiva, as variáveis categóricas foram expressas em frequências e proporções e as variáveis contínuas foram representadas por suas médias ou medianas, de acordo com a dispersão dos dados obtidos. Foi utilizado o teste do qui-quadrado (x^2) ou Teste Exato de Fischer para testar as diferenças entre variáveis categóricas. Aplicou-se o Teste T de Student para as variáveis contínuas paramétricas e o Teste U de Mann-Whitney para as variáveis

contínuas não paramétricas. Foi investigada a razão de prevalência entre as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e a ocorrência de miopatia.

A magnitude da associação entre a variável dependente (presença de miopatia) e as independentes (demográficas e clínicas) foi medida através da razão de prevalência (RP). O nível de significância considerado foi de $p \leq 0,05$ e a medida de associação razão de prevalência (RP) com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

2.3 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da Universidade do Sul de Santa Catarina e aprovado sob CAAE 03391218.6.0000.5369 (anexo C), a coleta de dados se iniciou após a sua aprovação. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo A) foi entregue ao participante para leitura e assinado em duas vias; uma delas ficou com o participante, a outra com o pesquisador. O estudo encontra-se pautado na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e em concordância com o padrão ético presente no Código de Ética da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsinki, 1964).

Os autores afirmam não possuírem conflitos de interesses.

3. Resultados

Foram entrevistados 76 pacientes internados no HNR, entre os meses de fevereiro a agosto de 2019. Não foram excluídos pacientes dentro dessa amostra. Entre eles, 17 pacientes não possuíam carga viral e 13 pacientes não tinham o nível sérico de LTCD4+ registrados nos últimos seis meses.

Dentre os pacientes entrevistados, 8 (10,5%) possuíam critérios clínicos de miopatia; caracterizada por diminuição de força proximal, bilateral, simétrica e reflexos tendinosos e sensibilidade preservados, na ausência ou presença de mialgia.

De acordo com a tabela 1, 64,5% dos pacientes eram do sexo masculino, com média de idade de 43,25 anos (DP ± 11,02). Observou-se que 69,7% eram da cor branca e que 38,2% possuíam escolaridade incompleta até o ensino fundamental. Na caracterização das internações, 69,8% possuíam

infecções oportunistas. Entre as comorbidades, 25% usavam bebidas alcóolicas de forma abusiva, 2,6% tinham Diabetes Mellitus tipo 2 e 5,3% usavam estatinas.

Quanto à descrição clínica da doença pelo HIV, a mediana de tempo de diagnóstico de HIV foi de 8 anos (intervalo percentil 25–75: 2 – 15) e o tempo de uso de terapia antirretroviral obteve mediana de 5 anos (intervalo percentil 25–75: 0,2 – 12,2). O nível de carga viral apresentou mediana de 1.854 cópias/mm^3 (intervalo percentil 25–75: 0 a 95.547); e o nível sérico de LTCD4$^+$, mediana de 194 células/mm^3 (intervalo percentil 25-75: 82 – 375) (Tabela 1).

Quanto à caracterização dos sintomas de miopatia, identificou-se que 25% dos pacientes com miopatia possuíam mialgia referida. Demonstrou-se a mediana da circunferência dos braços 25 cm (intervalo percentil 25-75: 23 – 27) e das coxas 41-42 cm (intervalo percentil 25-75: 37 – 45). Já na dinamometria dos membros, a mediana de força dos braços foi de 22 kgf (intervalo percentil 25-75: 14 – 30) e das coxas foi de 47 kgf (intervalo percentil 25-75: 28,7 – 70) (Tabela 2).

De acordo com os dados apresentados na tabela 3, os pacientes HIV positivos do sexo masculino apresentaram menor frequência de miopatia (RP = 1,23; IC 95% = 1 – 1,52; p = 0,02). As dinamometrias de coxas ($p < 0,01$) de braços ($p = 0,02$) mostraram-se associadas à presença de miopatia. Assim como a circunferência média dos membros proximais ($p < 0,01$ braços e $p = 0,01$ coxas). Carga viral e nível sérico de LTCD4$^+$ não apresentaram associação expressiva, nem as demais variáveis.

Tabela 1 – Características Sociodemográficas dos Pacientes HIV Positivos Acompanhados no Hospital Nereu Ramos.

Variáveis (n=76)	**n**	**%**
Sexo		
Masculino	49	64,5
Feminino	27	35,5
Cor da Pele		
Branco	53	69,7
Negro	19	25
Pardo	4	5,3
Escolaridade		
Analfabeto	3	3,9
1º Grau Incompleto	29	38,2
1º Grau Completo	17	22,4
2º Grau Incompleto	4	5,3
2º Grau Completo	10	13,2
Ensino Superior Incompleto	9	11,8
Ensino Superior Completo	4	5,3
Infecção Oportunista		
Sim	53	69,8
Não	23	30,2
Alcoolismo		
Sim	19	25
Não	57	75
Tempo de diagnóstico do HIV (anos)*	8*	2 – 15*
Tempo de Terapia Antirretroviral (anos)*	5*	0,2 – 12,2*
Carga Viral (cópias/mm^3) (n=59)*	1.854*	0 – 95.547*
Níveis de LTCD4$^+$ (céls/mm^3) (n=63)*	194*	82 – 375*

*Os valores descritos referem-se à mediana e intervalo 25-75.
Fonte: Dados do Autor, 2019.

Tabela 2 – Caracterização da distribuição dos sinais e sintomas em pacientes HIV positivos com miopatia

Variáveis (n=8)	**n**	**%**
Sintomas		
Mialgia		
Sim	2	25
Não	6	75
Sinais		
Circunferência		
Braço direito (cm)*	25	23 – 27
Braço esquerdo (cm)*	25	22 – 26
Coxa direita (cm)*	42	38 – 45
Coxa esquerda (cm)*	41	37 – 45
Dinamometria		
Antebraço direito (kgf)*	24	18 – 34
Antebraço esquerdo (kgf)*	25	18 – 34
Braço (kgf)*	22	14 - 30
Coxa (kgf)*	47	28,7 - 70
Perna (kgf)*	45	29,5 – 64,2

*Os valores descritos referem-se à mediana e intervalo de 25-75.
Fonte: Dados do Autor 2019

Tabela 3 – Características Demográficas e Clínicas associadas à Miopatia em pacientes HIV+ acompanhados no HNR.

Variáveis (n=76)	Todos os pacientes	Sinais e sintomas de miopatia		Razão de Prevalência	Valor *p*
		Presente	Ausente		
Idade (anos)*	43,2±11	46,1±14,7	42,9±10,5	N.A.®	0,44
Tempo de uso de Antirretroviral (anos)*	10,5±19,4	5,6±8,5	11,1±20,3	N.A.®	0,16
Carga Viral (cópias/mL) (n=59)*	305.484,6 ±793.287,8	778.341,1 ±1.632.316,8	246.377,5 ±621.865,2	N.A.®	0,42
Nível sérico de LTCD4$^+$ (n=63)*	278,7±244,3	342,4±133	271,1±254	N.A.®	0,12
Índice de Massa Corporal*	25±15,8	18,2±4,9	22,4±4,7	N.A.®	0,42
Dinamometria do braço (kgf)*	23,5±12,7	14,5±7,2	24,7±12,8	N.A.®	0,02
Dinamometria da coxa (kgf)*	55,1±37,5	28,1±11,2	58,3±38,4	N.A.®	0,00
Circunferência (cm)*					
Braços	24,8±3,5	21 ± 3,4	25,2±2,9	N.A.®	0,00
Coxas	41,4±6,3	36,2±7,8	41,9±5,4	N.A.®	0,01
Sexo**					
Masculino	49 (64,5%)	2 (4,1%)	47 (95,9%)	1	0,02
Feminino	27 (35,5%)	6 (22,2%)	21 (77,8%)	1,23 (1-1,52)	
Infecção Oportunista**					
Sim	53 (69,8%)	6 (11,3%)	47 (88,7%)	1	1,00
Não	23 (30,2%)	2 (9,1%)	20 (90,9%)	0,97 (0,82-1,15)	
Abuso de Álcool**					
Sim	19 (25%)	3 (15,8%)	16 (84,2%)	1	0,40
Não	57 (75%)	5 (8,8%)	52 (91,2%)	0,92 (0,74-1,14)	

*Teste T de Student (variáveis contínuas paramétricas) ou U de Mann-Whitney (variáveis contínuas não paramétricas); média ± desvio padrão.
**Teste do x^2 ou Teste Exato de Fischer (variáveis categóricas); n(%).
®N.A.: Não Aplicável.
Fonte: Dados do Autor, 2019.

4. Discussão

O presente estudo avaliou a frequência e os fatores associados aos sinais clínicos de miopatia em uma série de pacientes HIV positivos internados em um hospital de referência terciário em infectologia. A frequência de miopatia (diminuição de força proximal, bilateral, simétrica com reflexos tendinosos e sensibilidade preservados, na ausência ou presença de mialgia) na população em estudo revelou-se de 10,5%. Esse resultado mostrou-se abaixo da prevalência média trazida em estudos prévios hospitalares de 24-28%, cujos critérios considerados foram dosagem de CK e anatomopatológico[13,14]; porém, acima a de outro estudo em ambiente ambulatorial, com base em critérios clínicos, o qual apresentou prevalência de 1,98%[12].

Sugere-se que essa diferença de frequências se deve a um conjunto de fatores relacionados às disparidades dos critérios diagnósticos de miopatia e, no caso do presente estudo, não ter sido possível dosar a enzima CK, realizar a ENMG e/ou a biópsia muscular – exames que agregariam maior acurácia no diagnóstico de miopatia. O diagnóstico unicamente clínico, provavelmente, possui menor sensibilidade devido a não identificação de casos subclínicos; ou seja, aqueles que mesmo assintomáticos possuiriam alterações em exames complementares (CK, ENMG, biópsia). No entanto, pautar-se nos critérios clínicos para diagnóstico mostrou-se uma poderosa ferramenta médica e de pesquisa, haja vista a reprodutibilidade e a viável aplicação na prática clínica e científica, de maneira a se obter frequência próxima às das literaturas.

O sexo menos acometido foi o masculino, de modo que pertencer ao sexo masculino esteve associado a menor frequência de miopatia. Essa associação encontra-se de acordo com estudos prévios, os quais relacionam os maiores níveis de hormônios androgênicos à proteção muscular[8,11]. Dessa forma, maiores níveis de testosterona proporcionam maior hipertrofia muscular e proteção à lesão muscular[8]. Esse achado sugere que monitorar especialmente as mulheres HIV positivos para o surgimento de miopatias possa ser interessante, com o intuito de prevenção.

A dinamometria de membros proximais (braços e coxas) apresentou associação significativa com a presença de miopatia. Um estudo recente mostrou boa confiabilidade no uso de dinamômetros portáteis para avaliação

da musculatura proximal em comparação a dinamômetros fixos (como a cadeira isocinética), de modo a serem ferramentas confiáveis[21].

Esse achado mostra-se de suma importância, haja vista que o uso de dinamômetros sugestiona uma forma objetiva e de fácil aplicação na prática médica. Além de ser uma medida possível de ser adicionada ao exame físico com custo abaixo de demais exames complementares, como dosagem de CK, ENMG e biópsia muscular. Assim, o presente estudo propõe uma nova ferramenta diagnóstica de acordo com os sinais clínicos de miopatia. Novos estudos devem ser realizados para a sua validação e em busca de sua sensibilidade e especificidade, de modo a comparar o dinamômetro com os exames padrão ouro.

Além da dinamometria, o estudo trouxe a medida da média da circunferência dos membros proximais como outra ferramenta objetiva que possa sugerir sinais de miopatia. A menor circunferência dos braços e coxas está associada a maior presença de miopatia. Assim, a simples aferição da antropometria da musculatura proximal com uma fita métrica pode auxiliar no diagnóstico clínico de miopatia. De modo semelhante, sugere-se novos estudos para validação do método.

Outro fator que reforça a relevância de ferramentas clínicas objetivas de miopatia é o fato da prevalência do sintoma de mialgia ser relativamente baixa (25%). Esse resultado está de acordo com estudos prévios[11,22], o que sugere que a lesão muscular não necessariamente provoca algia local e pode evoluir como uma doença silenciosa até evoluir com gravidade[22].

A elevação da carga viral, os níveis séricos baixos de LTCD4+ e o tempo de TARV não apresentaram relação estatística com a miopatia, como descrito em estudos anteriores[8]. A associação entre tais fatores e miopatia, no presente estudo, pode não ter sido encontrada devido à quantidade limitada de pacientes. Estudos futuros ou mesmo a continuidade deste estudo devem ser realizados com a finalidade de esclarecer e/ou confirmar essas possíveis relações.

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação deste estudo, como o fato da coleta ter sido realizada em um centro de referência terciário e em pacientes hospitalizados, o que traz um viés de seleção de pacientes mais graves. Outro fator a ser considerado seria o diagnóstico

puramente clínico de miopatia, o qual poderia subestimar os casos subclínicos. Por fim, deve-se considerar o número limitado de pacientes devido ao estudo de uma condição restrita a uma população específica, referente a único centro e pesquisada em curto intervalo de tempo, o que pode ter prejudicado as análises estatísticas e a validade externa do estudo.

5. Conclusão

A frequência de sinais de miopatia em pacientes HIV positivos mostrou-se considerável, de modo a reforçar a importância do diagnóstico clínico na prática médica.

Pertencer ao sexo masculino mostrou menor frequência de miopatia. Portanto, especial atenção deve ser dada às pacientes do sexo feminino HIV positivas, com o intuito de prevenção de miopatia.

O estudo revelou o dinamômetro e a medida da circunferência dos membros como possíveis ferramentas objetivas de diagnóstico de miopatia em HIV positivos, especialmente se utilizados na avaliação da musculatura proximal. Tais achados trouxeram a possibilidade de ferramentas reprodutíveis, acessíveis e de baixo custo no diagnóstico clínico de miopatia.

Referências Bibliográficas

1. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. Science. 2014. 346(6205): 80-9.
2. Worl Human Organization (WHO) | HIV/AIDS. [acesso em 2019 Out 28]. Disponível em: http://www.who.int/gho/hiv/en/
3. Lacomis D. What is in the Myopathy Literature. J Clin Neuromusc Dis. 2018. 19:131-34.
4. Smith TJ, Auwaerter P, Knowlton A, Saylor D, McArthur J. Treatment of human immunodeficiency virus-related peripheral neuropathy with Scrambler Therapy: a case report. Int J STD AIDS. 2016; 96(15): 135-39.
5. Nookala AR, Mitra J, Chaudhari NS, Hegde ML, Kumar A. An Overview of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated Common Neurological Complications: Does Aging Pose a Challenge? J Alzheimer's Dis. 2017. 60(s1):S169–93.
6. Yildirim M, Ayvaz DC, Konuskan B, Gocmen R, Tezcan I, Topcu M, et al. Neurologic Involvement in Primary Immunodeficiency Disorders. J Child Neurol. 2018. 33(5):320–28.
7. Benevides MLAC de S e, Filho SB, Debona R, Bergamaschi ENC, Nunes JC. Prevalence of Peripheral Neuropathy and associated factors in HIV-infected patients. J Neurol Sci. 2017. 375:316–20.
8. Prior DE, Song N, Cohen JA. Neuromuscular diseases associated with Human Immunodeficiency Virus infection. J Neurol Sci. 2018. 387:27–6.
9. Puccioni-sohler MDEPRM, Papi JA, Schechter M, Ávila C, Duarte F, Novis SAP. AIDS and myopathy: report of a case and review fo the literature. Arq Neuropsiquiatr. 1991. 49(3): 352-56.
10. Moodley K, Bill PLA, Patel VB. A comparative study of CIDP in a cohort of HIV-infected and HIV-uninfected patients. Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation. 2017. 4(2):1–8.
11. Hellmuth J, Fletcher JLK, Valcour V, Kroon E, Ananworanich J, Intasan J, et al. Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. Neurology. 2016. 87(2):148–54.
12. Wasserman P, Segal-Maurer S, Rubin DS. High Prevalence of Low Skeletal Muscle Mass Associated with Male Gender in Midlife and Older HIV-Infected Persons Despite CD4 Cell Reconstitution and Viral Suppression. Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC). 2014. 13(2): 145–52.
13. Wrzolek MA, Sher JH, Kozlowski PB, & Rao C. Skeletal muscle pathology in AIDS: an autopsy study. Muscle Nerve. 1990. 13, 508–15.
14. Gabbai AA, Schmidt B, Castelo A, Oliveira ASB, & Lima JGC. Muscle biopsy in AIDS and ARC: Analysis of 50 patients. Muscle Nerve. 1990. 13, 541–54.
15. Berman A, Espinoza LR, Diaz JD, et al. 1988. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. Am J Med, 85, 59–4.
16. Moss C, Silva DA. Polineuropatia em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Vittalle. 2011. 23(1): 57-66.
17. Gowda C, Brown TT, Compher C, Forde KA, Kostman J, Shaw PA, et al. Prevalence and predictors of low muscle mass in HIV/viral hepatitis

coinfection. Aids. 2016. 30(16):2519–528.
18. Lee FJ, Amin J, Bloch M, Pett SL, Marriott D, Carr A. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013. 62(5):525-33.
19. Merritt B, Gahagan J, Kottorp A. HIV and disability: A pilot study exploring the use of the assessment of motor and process skills to measure daily life performance. J Int AIDS Soc. 2013. 16:1–8.
20. Authier FJ, Chariot P., Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). Muscle Nerve. 2005. 247–60.
21. Ishoi L, Hölmich P, Thorborg K. Measures of hip muscle strength and rate of force development using a fixated handheld dynamometer: intra-tester intra-day reliability of a clinical set-up. Int J Sports Phys Ther. 2019. 14(5):715-23.
22. Tagliati M, Godbold J, Hassett J, Godfrey E, Grinnell J, Simpson D. Neuromuscular disorders in HIV infection: Cross-sectional cohort analysis of 250 patients. Neurology. 1994. A367.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: Frequência e fatores associados aos sinais clínicos de miopatia em uma série de casos de pacientes HIV positivos internados em um centro de referência terciário em uma capital na região sul do Brasil. Estudo que tem como objetivo avaliar a quantidade de pacientes HIV positivos que possuem doença muscular (miopatia) e associar a outros fatores (como doenças, idade, uso de medicações, entre outros). Acreditamos que ela seja importante, pois a doença muscular (miopatia) provocada pelo HIV compromete a vida diária da pessoa acometida com essa doença, por que a fraqueza e a dor muscular podem prejudicar na rotina do dia-a-dia, como subir escadas, levantar da cadeira, caminhar, pendurar roupa no varal, entre outras. A importância do estudo se justifica por essa diminuição da qualidade de vida e pela possibilidade de sugerir novos fatores associados à doença, de maneira a descobrir novos caminhos para o reconhecimento e tratamento precoce dessa doença no músculo.

Participação do estudo – A minha participação no referido estudo será de permitir acesso ao meu prontuário, responder um questionário elaborado pelos autores, contribuir para o exame físico neurológico a ser feito pelo pesquisador e executar a força com as mãos e com as coxas através de um dinamômetro, o que levará o tempo de aproximadamente 30 minutos. Eu poderei responder às perguntas e ser examinado no próprio quarto/local de internação.

Riscos e Benefícios – Fui alertado que, da pesquisa a se realizar, posso esperar um benefício indireto, tal como auxiliar no desenvolvimento de novos conhecimentos acerca da doença muscular causada pelo vírus HIV, assim

como no rastreio diagnóstico e tratamento. Recebi, também que é possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos, que são mínimos, como cansaço durante a realização do exame físico e aferição da força e que serão minimizados com a possibilidade de pausar o exame para descanso.

Sigilo e Privacidade – Estou ciente de que a minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar será mantido em sigilo. Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição dos dados da pesquisa.

Autonomia – É assegurada a assistência durante toda a pesquisa, bem como me garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação. Declaro que fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo.

Ressarcimento e Indenização – No entando, caso eu tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, tais como transporte, alimentação entre outros, haverá ressarcimento dos valores gastos a serem combinados com os pesquisadores. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Contatos – Pesquisador Responsável: Edson Pillotto Duarte
Telefone para contato: (048) 98834-1366
E-mail para contato: edsonpduarte@gmail.com

Pesquisador: André Luiz Pereira Martins
Telefone para contato: (048) 99978-2810
E-mail para contato: deco_pm@hotmail.com

Pesquisador: Maria Luiza Areal Corrêa de Sá e Benevides
Telefone para contato: (048) 99933-9948

E-mail para contato: marialb994@hotmail.com

Comitê de Ética – O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir seus direitos como participante sejam respeitados, sempre se pautando da Resolução 466/12 do CNS. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Caso você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética da UNISUL pelo telefone (48) 3279-1036 entre segunda e sexta-feira das 9 às 17horas ou pelo e-mail cep.contato@unisul.br.

Declaração – Declaro que li e entendi todas as informações presentes neste Termo e tive a oportunidade de discutir as informações do mesmo. Todas as minhas perguntas foram respondidas e estou satisfeito com as respostas. Entendo que receberei uma via assinada e datada deste documento e que outra via será arquivada por 5 anos pelo pesquisador. Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, eu manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou pagar, por minha participação.

Nome e Assinatura do pesquisador responsável: _____

Nome e Assinatura do pesquisador que coletou os dados: _____

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar desse estudo como sujeito. Fui informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador _____ sobre o tema e o objetivo da pesquisa, assim como a maneira como ela será feita e os benefícios e os possíveis riscos decorrentes de minha participação. Recebi a garantia de que

posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me traga qualquer prejuízo.

Nome por extenso: _____

RG: _____

Local e Data: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE B – Instrumento da Coleta de Dados

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

1 – Identificação do Paciente

- Idade: _____ anos.
- Sexo: ( ) Masculino ( )Feminino
- Cor da pele: ( ) Branca ( )Negra ( )Parda
- Escolaridade: ( )Analfabeto ( )1º Grau Incompleto ( ) 1º Grau Completo ( ) 2º Grau Incompleto ( ) 2º Grau Completo ( ) Ensino Superior Incompleto ( ) Ensino Superior Completo

- Data de nascimento: ___/___/_____
- Profissão: _____

2- Entrevistas e Prontuário

- Tempo de diagnóstico do HIV: ____
- Tempo de uso de TARV (total): ____
- Tempo de uso de TARV regular (atual):_____
- Qual TARV utiliza atualmente?_____. Há quanto tempo?_____
- Uso prévio de qual TARV?_____
- Carga viral dos últimos 6 meses (cópias/mm^3):_____
- Níveis séricos de LTCD4+ dos últimos 6 meses:_____
- Nível sérico de CK nos últimos 6 meses:_____
- Diagnóstico prévio de hepatite C: ( ) Sim ( ) Não
- Infecção oportunista atual: ( ) Sim ( ) Não. Qual?_____
- Diabetes Mellitus: ( ) Sim ( ) Não
- Alcoolismo: ( ) Sim ( )Não
- Tabagismo: ( ) Sim ( )Não
- Uso de drogas ilícitas: ( ) Sim ( )Não

  Atualmente ( ). Tempo de uso:_____

Prévio ( ). Tempo de uso:_____. Tempo de abstinência:_____

Qual droga faz uso? ( )Maconha ( )Cocaína ( )Crack ( ) Drogas Sintéticas

- Medicações em uso: Qual(is):_____

- Uso de estatinas: ( ) Sim ( ) Não.

3- Exame Físico Geral:

- Peso: _____(kg)

- Altura: _____(m)

- IMC: _____(kg/m^2)

Classificação:

Baixo peso (<18,5): ( )

Peso Normal (18,5 – 24,9): ( )

Pré-obesidade (25 – 29,9): ( )

Obesidade grau I (30 – 34,9): ( )

Obesidade grau II (35 – 39,9): ( )

Obesidade grau III (≥ 40): ( )

- PA:

Sentado (mmHg):_____

3 – Exame de Miopatia:

- Mialgia referida: ( ) Sim ( ) Não

- Mialgia (dor referida à compressão do compartimento muscular):

Antebraço D: ( ) Sim ( ) Não

Braço D: ( ) Sim ( ) Não

Antebraço E: ( ) Sim ( ) Não

Braço E: ( ) Sim ( ) Não

Perna D: ( ) Sim ( ) Não

Coxa D: ( ) Sim ( ) Não

Perna E: ( ) Sim ( ) Não

Coxa E: ( ) Sim ( ) Não

- Circunferência dos membros:

Antebraço D: _____ (cm)

Braço D: _____ (cm)

Antebraço E: _____ (cm)

Braço E: _____ (cm)

Perna D: _____ (cm)

Coxa D: _____ (cm)

Perna E: _____ (cm)

Coxa E: _____ (cm)

- Força dos MMSS e MMII:

Membro superior direito (MSD) proximal:

0 - Ausência de resposta muscular ( )

1 - Apenas esboço do movimento ou fasciculações ( )

2 - Força muscular e movimento na ausência de gravidade ( )

3 - Movimento contra a gravidade, mas não contra a resistência do examinador ( )

4 - Força muscular reduzida, com contração muscular contra resistência ( )

5 - Força normal, contra a gravidade e resistência ( )

MSD distal:

0 - Ausência de resposta muscular ( )

1 - Apenas esboço do movimento ou fasciculações ( )

2 - Força muscular e movimento na ausência de gravidade ( )

3 - Movimento contra a gravidade, mas não contra a resistência do examinador ( )

4 - Força muscular reduzida, com contração muscular contra resistência ( )

5 - Força normal, contra a gravidade e resistência ( )

Membro superior esquerdo (MSE) proximal:

0 - Ausência de resposta muscular ( )

1 - Apenas esboço do movimento ou fasciculações ( )

2 - Força muscular e movimento na ausência de gravidade ( )

3 - Movimento contra a gravidade, mas não contra a resistência do examinador ( )

4 - Força muscular reduzida, com contração muscular contra resistência ( )

5 - Força normal, contra a gravidade e resistência ( )

MSE distal:

0 - Ausência de resposta muscular ( )

1 - Apenas esboço do movimento ou fasciculações ( )

2 - Força muscular e movimento na ausência de gravidade ( )

3 - Movimento contra a gravidade, mas não contra a resistência do examinador ( )

4 - Força muscular reduzida, com contração muscular contra resistência ( )

5 - Força normal, contra a gravidade e resistência ( )

Membro inferior direito (MID) proximal:

0 - Ausência de resposta muscular ( )

1 - Apenas esboço do movimento ou fasciculações ( )

2 - Força muscular e movimento na ausência de gravidade ( )

3 - Movimento contra a gravidade, mas não contra a resistência do examinador ( )

4 - Força muscular reduzida, com contração muscular contra resistência ( )

5 - Força normal, contra a gravidade e resistência ( )

MID distal:

0 - Ausência de resposta muscular ( )

1 - Apenas esboço do movimento ou fasciculações ( )

2 - Força muscular e movimento na ausência de gravidade ( )

3 - Movimento contra a gravidade, mas não contra a resistência do examinador ( )

4 - Força muscular reduzida, com contração muscular contra resistência ( )

5 - Força normal, contra a gravidade e resistência ( )

Membro inferior esquerdo (MIE) proximal:

0 - Ausência de resposta muscular ( )

1 - Apenas esboço do movimento ou fasciculações ( )

2 - Força muscular e movimento na ausência de gravidade ( )

3 - Movimento contra a gravidade, mas não contra a resistência do examinador ( )

4 - Força muscular reduzida, com contração muscular contra resistência ( )

5 - Força normal, contra a gravidade e resistência ( )

MIE distal:

0 - Ausência de resposta muscular ( )

1 - Apenas esboço do movimento ou fasciculações ( )

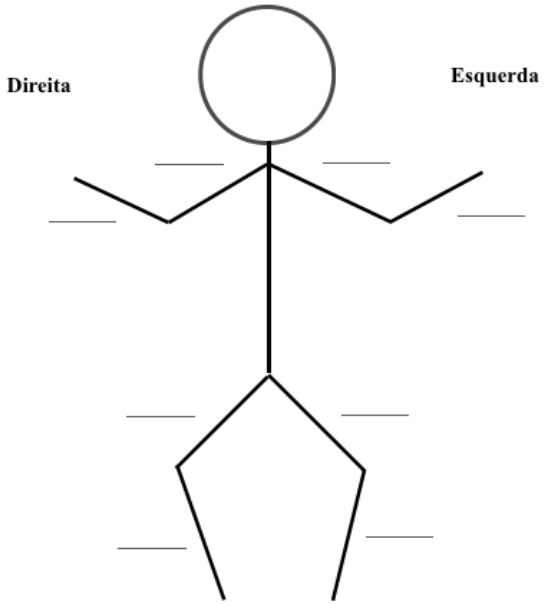
2 - Força muscular e movimento na ausência de gravidade ( )

3 - Movimento contra a gravidade, mas não contra a resistência do examinador ( )

4 - Força muscular reduzida, com contração muscular contra resistência ( )

5 - Força normal, contra a gravidade e resistência ( )

Preencher de acordo com a graduação de força anteriormente observada:



4 – Exame Físico Neurológico:

- Sensibilidade tátil protopática:

Preservada ( )

Comprometida ( )

Por quê?_____

- Sensibilidade dolorosa:

Preservada ( )

Comprometida ( )

Por quê?_____

- Palestesia:

Preservada ( )

Comprometida ( )

Por quê?_____

- Propriocepção:

Preservada ( )

Comprometida ( )

Por quê?_____

- Sensibilidade tátil epicrítica:

Preservada ( )

Comprometida ( )

Por quê?_____

- Discriminação entre dois pontos:

Preservada ( )

Comprometida ( )

Por quê?_____

- Reflexos tendinosos profundos:

Bicipital

0: ausente ( )

+: presente e diminuído ( )

++: normal ( )

+++: aumentado ( )

++++: acentuadamente hiperativo ( )

Tricipital

0: ausente ( )

+: presente e diminuído ( )

++: normal ( )

+++: aumentado ( )

++++: acentuadamente hiperativo ( )

Braquiorradial

0: ausente ( )

+: presente e diminuído ( )

++: normal ( )

+++: aumentado ( )

++++: acentuadamente hiperativo ( )

Patelar

0: ausente ( )

+: presente e diminuído ( )

++: normal ( )

+++: aumentado ( )

++++: acentuadamente hiperativo ( )

Aquileu

0: ausente ( )

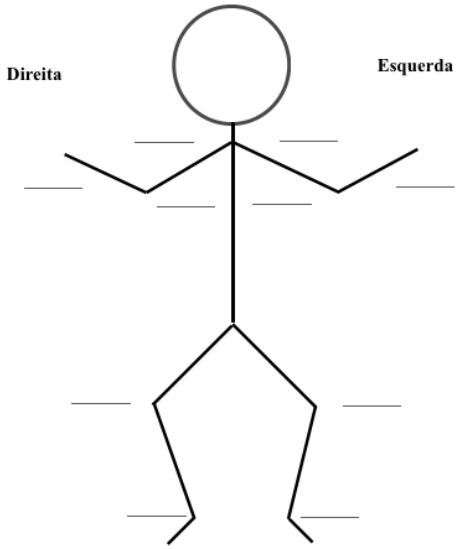
+: presente e diminuído ( )

++: normal ( )

+++: aumentado ( )

++++: acentuadamente hiperativo ( )

Preencher de acordo com a graduação de reflexos anteriormente observada:



Dinamômetro:

Antebraço direito: _____

Antebraço esquerdo: _____

Braço: _____

Coxa: _____

Perna: _____

- Demais alterações do exame neurológico:

_____

_____

_____

_____

_____

Apêndice C – Autorização do Uso de Prontuários e do CEP

UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP UNISUL
Avenida Pedra Branca, 25, Cidade Universitária Pedra Branca, CEP 88137-270, Palhoça, SC - Fone: (48) 3279-1036

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA EM PRONTUÁRIO E COMPROMISSO DEUTILIZAÇÃO DOS DADOS

Hospital Nereu Ramos, neste ato através do Sr(a). Antônio F. B. Miranda ocupante do cargo/função de Diretor, AUTORIZO os pesquisadores abaixo identificados a terem acesso aos dados dos usuários do serviço desta Instituição (prontuários, processos, base de dados, etc...):Prontuários.Para desenvolvimento do projeto de pesquisa intitulado "Prevalência e os fatores associados às miopatias em pacientes HIV positivos acompanhados em um centro de referência terciário em uma capital na região Sul do Brasil" que tem como objetivoaveriguar a prevalência e os fatores associados às miopatias em pacientes HIV positivos acompanhados em um centro de referência terciário em uma capital na região Sul do Brasil.

A presente autorização é concedida aos pesquisadores, mediante os seguintes compromissos, que expressamente são assumidos pelos mesmos:

1- Iniciar a coleta de dados somente após o Projeto de Pesquisa ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP;
2- Obedeceràs disposições éticas de manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos, bem como de manter a privacidade de seus conteúdos, cientes de que poderão responder civil e criminalmente em caso de violação dos mesmos;
3- Utilizar os dados coletados, exclusivamente para embasamento da pesquisa informada no presente termo;
4- Realizar a pesquisa documental mediante coleta de dados do documento original ciente da impossibilidade de reprodução do prontuário, no todo ou em parte, por qualquer tipo de equipamento.

Dr. Antonio F. B. Miranda
Diretor
Hospital Nereu Ramos

Representante da Instituição de Saúde
*Assinatura e Carimbo

Nós, pesquisadores abaixo identificados, assumimos em caráter irrevogável os compromissos ora estabelecidos e comprometemo-nos a observar todos os requisitos éticos estabelecidos pela Resolução CNS 466/12.

Local e data: Palhoça, 22 de Novembro de 2018.

Pesquisador Responsável			
Assinatura	Edson Pillotto Duarte CRM/SC 12158 RQE 7668 Neurologista		
Nome	Edson Pillotto Duarte		
CPF	007.639.379-83	RG.:3.717.993-4	CRM: 12.158
PesquisadorParticipante			
Assinatura			
Nome	André Luiz Pereira Martins		
CPF	078.568.059-43	RG.: 4.857.581	Matrícula Acadêmica: 35307
Pesquisador Participante			
Assinatura	Maria Luiza Benevides		
Nome	Maria Luiza Areal Corrêa de Sá e Benevides		
CPF	088.439.069-17	RG.: 6.112.888	CRM: 25.043

(Inserir mais campos conforme número de pesquisadores).

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES:

1. Todos os pesquisadores que vierem a participar do estudo deverão ter o seu nome informado. Poderá ser vedado o acesso aos documentos, de pessoas cujo nome não conste neste documento;

2. A instituição de saúde guardiã do prontuário terá total autonomia para determinar os horários e locais para a realização da pesquisa;

3. A instituição de saúde guardiã do prontuário poderá restringir a continuidade da coleta de dados e inclusive proibir o acesso de qualquer dos pesquisadores, se verificada a realização de cópia (no todo ou em parte) de qualquer informação constante dos prontuários médicos.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência e os fatores associados às miopatias em pacientes HIV positivos acompanhados em um centro de referência terciário em uma capital na região sul do Brasil

Pesquisador: EDSON PILLOTTO DUARTE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03391218.6.0000.5369

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA-UNISUL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.247.440

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

PALHOCA, 06 de Abril de 2019

Assinado por:
Maria Inés Castiñeira
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.137-270
UF: SC **Município:** PALHOCA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br