

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ASSOCIADO EM  
EDUCAÇÃO FÍSICA – UEM/UEL

DÉBORA ALVES GUARIGLIA

---

**EXERCÍCIO FÍSICO E HIV: REVISÃO  
HISTÓRICA, ENSAIO CLÍNICO  
ALEATÓRIO EM HUMANOS E ESTUDOS  
EXPERIMENTAIS EM CAMUNDONGOS**

---

Maringá  
2016

**DÉBORA ALVES GUARIGLIA**

---

**EXERCÍCIO FÍSICO E HIV: REVISÃO  
HISTÓRICA, ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO  
EM HUMANOS E ESTUDOS  
EXPERIMENTAIS EM CAMUNDONGOS**

---

Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação  
Associado em Educação Física –  
UEM/UEL, para obtenção do título de  
Doutora em Educação Física.

**Orientadora: Profa. Dra. Solange Marta Frazói de Moraes**

Maringá  
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)

G915e Guariglia, Débora Alves  
Exercícios físico e HIV : revisão histórica, ensaio clínico aleatório em humanos e estudos experimentais em camundongos / Débora Alves Guariglia. -- Maringá, 2016.  
106 f. : il. color., figs., tabs.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Solange Marta Franzói de Moraes.  
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Educação Física, Universidade Estadual de Londrina, 2016.

1. Exercício físico - HIV (Vírus Imunodeficiência Humana). 2. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 3. Treinamento físico - HIV (Vírus Imunodeficiência Humana). 4. Ensaio Clínico Aleatório (ECA). I. Moraes, Solange Marta Franzói de, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Educação Física. Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física - UEM/UEL. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esporte (UEL). Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física - UEM/UEL. IV. Título.

CDD 23.ed. 612.044

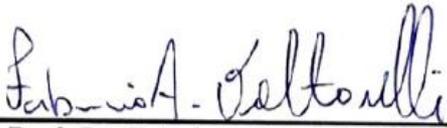
GVS-003707

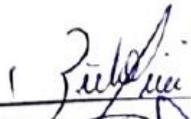
DÉBORA ALVES GUARIGLIA

**EXERCÍCIO FÍSICO E HIV: REVISÃO  
HISTÓRICA, ENSAIO CLÍNICO  
ALEATÓRIO EM HUMANOS E ESTUDOS  
EXPERIMENTAIS EM CAMUNDONGOS**

Tese apresentada à Universidade Estadual de Maringá, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física – UEM/UEL, na área de concentração Desempenho Humano e Atividade Física, para obtenção do título de Doutor(a).

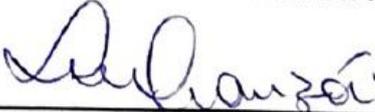
APROVADA em 05 de dezembro de 2016.

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Fabrício Azevedo Voltarelli

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Dennis Armando Bertolini

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Rafael Deminice

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Nelson Nardo Junior

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Solange Marta Franzói de Moraes  
(Orientadora)

# Dedicatória

---

---

*Dedico essa tese a minha avó Maria Cecília da Silva Guariglia, aquela que representa o que tenho de mais importante em minha vida, a minha FAMILIA.*

# Agradecimentos

---

---

*Acho que os agradecimentos de uma tese é sem dúvida o local onde cometemos as maiores injustiças. Ao longo desses 4 anos, muitas pessoas foram fundamentais, mas não caberia nesse documento a citação de cada uma delas, por isso tentarei ser mais abrangente para não deixar ninguém de fora e citarei pessoas que estavam presentes em momentos fundamentais.*

*Os primeiros agradecimentos são para aqueles que sofreram ao meu lado, pagaram pelo meu estresse, falta de tempo e impaciência, e que mesmo assim me apoiaram, me deram broncas, conselhos, carinho e ânimo para continuar. Pai, Mãe, Gorda e André, sem vocês não só minha tese, mas a minha vida não seria tão colorida.*

*Agradeço aos meus colegas e amigos acadêmicos do grupo GETA e GEFEAH, aos alunos envolvidos nos projetos dessa tese e em especial ao meu amigo Rafael Evangelista Pedro, parceiro de projetos, artigos e viagens.*

*Aos colaboradores da UEL, professor Rafael Deminicee seus alunos envolvidos no projeto, pelo auxílio nos treinos e principalmente na logística do projeto. Agradeço também aos amigos e colaboradores da USP, professor Willian Festuccia, João Esteves e Maynara Andrade pela amizade, auxílio e colaboração nas análises com os animais. Ao trio super especial das técnicas de laboratório da Fisiologia e aos professores com quem tive o prazer conviver por esse período.*

*Quero destacar aqui dois professores muito especiais, os quais considero amigos e colegas de profissão, Solange Franzói de Moraes e Sidney Barnabé Peres. Para entender o carinho recebido por esses dois só convivendo com eles. Eles me ensinaram muito além de questões acadêmicas, cada um representa fortemente exemplos em que me espelho na vida. Sempre achei o mundo acadêmico um local cheio de egos e interesses, com eles vivi um ambiente acima de tudo isso, o qual busco e tento reproduzir na minha vida. Como professora, sei da responsabilidade que temos na vida de cada aluno que passa por nós e, espero algum dia significar aos meus alunos, o que eles representam a mim.*

GUARIGLIA, Débora Alves. **Exercício físico e HIV: revisão histórica, ensaio clínico aleatório em humanos e estudos experimentais em camundongos**. 2016. 106f. Tese (Doutorado em Educação Física) – Programa de Pós-Graduação em Educação Física associado UEM/UEM. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2016.

## RESUMO

---

---

O exercício físico tem sido uma estratégia muito utilizada para melhorar a saúde de pessoas vivendo com HIV/aids, sobretudo por sua atuação eficiente no combate dos efeitos colaterais decorrentes da terapia antirretroviral (TARV). Nesse sentido, esta tese teve como objetivo geral investigar o tema exercício físico nessa população. Para isso, quatro estudos com os seguintes objetivos foram desenvolvidos: a) revisão histórica da literatura sobre a prescrição de exercícios aeróbios, resistidos e combinados em adultos vivendo com HIV/aids; b) ensaio clínico aleatório com o objetivo de verificar o impacto de 16 semanas de treinamento físico combinado na composição corporal e em variáveis bioquímicas sanguíneas de pessoas vivendo com HIV/aids sob tratamento da TARV; c) dois estudos experimentais: o primeiro com o objetivo de testar a indução de características da síndrome da lipodistrofia em camundongos submetidos a terapia medicamentosa derivada da TARV; o segundo verificou o efeito do treinamento físico em camundongos tratados cronicamente com drogas presentes na TARV e que apresentam alterações fisiológicas similares a pacientes sob o mesmo tratamento. Foram localizados 68 artigos sobre treinamento físico em pessoas vivendo com HIV/AIDS e verificou-se que, atualmente, as estratégias mais adotadas são os treinamentos físicos combinado e/ou resistido. Para o estudo em seres humanos, 16 semanas de treinamento físico combinado reduziram significativamente a gordura corporal, sendo essas respostas mais acentuadas quando analisadas na região androide em pacientes com lipodistrofia. Nos estudos experimentais, observou-se, inicialmente, ser possível a indução parcial da lipodistrofia em camundongos tratados pela TARV. No entanto, em um segundo momento, o treinamento físico combinado de quatro semanas não foi capaz de reverter os parâmetros estabelecidos de indução de lipodistrofia desses animais. Assim, é possível concluir que nos últimos 10 anos o treinamento resistido e combinado tem sido os mais populares, e que o efeito do treinamento combinado em pessoas vivendo com HIV/aids é a redução da gordura corporal em diferentes partes regiões. Além disso, a terapia antirretroviral é capaz de promover efeitos semelhantes a lipodistrofia em camundongos e que 4 semanas de exercício aeróbio não é eficiente para combater esses efeitos.

**Palavras-chave:** HIV, aids, exercício físico, revisão de literatura, ECA, estudo experimental.

GUARIGLIA, Débora Alves. **Physical exercise and HIV: historical review, randomized clinical trial in humans and experimental studies in mice**. 2016. 106f. Tese (Doutorado em Educação Física) Programa de Pós-Graduação em Educação Física associado UEM/UEM. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2016.

## **ABSTRACT**

---

---

Exercise has been a widely used strategy to improve the health of people living with HIV/AIDS, especially for its role in combating the side effects of antiretroviral therapy. Thus, the aim of the current work is to investigate on the topic exercise in people living with HIV/AIDS. To reach such purpose four works with the following objectives were developed: a) a literature review with the objective to carry out a historical review on the prescription of aerobic, resistance and combined exercise in adults living with HIV; b) a randomized clinical trial in order to check the impact of 16 weeks of combined training on body composition and plasma biochemical variables of people living with HIV/AIDS users of antiretroviral therapy (ART); c) and two experimental studies aiming to test the induction of lipodystrophy syndrome characteristics in mice undergoing a derived drug therapy of HAART; and study the effect of exercise in mice chronically treated with drugs on TARV with similar physiological changes observed in patients under the same systematic therapy. After the development of these investigations were found 68 exercise articles in people living with HIV/AIDS. Currently, the most adopted strategies for the physical training of this population are the combined and resistance exercise. For the human study, it was found that 16 weeks of combined training were able to significantly reduce body fat being these responses more pronounced when analyzed the android region in patients with lipodystrophy. The experimental studies conducted in mice initially observed possible partial induction of lipodystrophy treated by the antiretroviral therapy. However, in the second study, it was observed that 4 weeks of training in animals treated with HAART are not sufficient to modify the established parameters of the lipodystrophy induction. Thus, it is possible to conclude that in the last 10 years resistance and combined training has been the most popular, and the effect of combined training in people living with HIV/AIDS is the reduction of body fat in different regions. In addition, antiretroviral therapy is capable of promoting lipodystrophy-like effects in mice and 4 weeks of aerobic exercise is not effective to reverse these effects.

**Keywords:** HIV, AIDS, exercise, systematic review, ECA, experimental study.

# LISTA DE FIGURAS

	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>ARTIGO DE REVISÃO</b>		
Figura 1	Fluxograma dos estudos selecionados para revisão	9
Figura 2	Desenho experimental dos estudos incluídos (A) e desfechos investigados apresentados de forma cronológica (B)	10
Figura 3	Frequência relativa de estratégias de treinamento físico aplicadas em pessoas vivendo com HIV ao longo do tempo (A) e frequência relativa das características dos sujeitos investigados ao longo do tempo (B)	11
Figura 4	Parâmetros adotados para a prescrição do treinamento aeróbio (A) e suas variações ao longo do tempo (B).	12
Figura 5	Parâmetros adotados para a prescrição do treinamento resistido (A) e parâmetros para reajuste da sobrecarga adotados ao longo do tempo (B)	13
Figura 6	Parâmetros adotados para a prescrição do treinamento aeróbio (A) e resistido (B) ao longo do tempo, para o modelo de treinamento combinado	14
Figura 7	Associações de recursos adicionais ao treinamento ao longo do tempo	14
<b>ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO</b>		
Figura 1	Fluxograma do Ensaio Clínico Aleatório	49
Figura 2	Evolução das cargas no grupo treinamento ao longo do programa	51
Figura 3	Concentração plasmática de Proteína C reativa (pg/mL), Adiponectina (ng/mL) e Leptina (pg/mL) de pessoas vivendo com HIV/aids submetidas a treinamento físico por 16 semanas ou controles na condição pré e pós intervenção	54
Figura 4	Comparação do Delta % da Gordura Andróide de pessoas vivendo com HIV/aids, divididas em: grupos controle não lipodistrofia (CNL, n=8), controle lipodistrofia (CL, n=5), treinamento não lipodistrofia (TNL, n=8) e treinamento lipodistrofia (TL, n=6)	55
<b>ESTUDO EXPERIMENTAL 1</b>		
Figura 1	Delineamento experimental	68
Figura 2	Peso dos animais do grupo controle e grupo TARV ao longo do experimento	70
Figura 3	Fotomicrografia do tecido adiposo periepididimal (A) e inguinal (B) de camundongos controles (1) e tratados com TARV (2).	71
Figura 4	Diâmetro dos coxins periepididimal (A) e inguinal (B) entre os camundongos controle e tratados com TARV.	71

<b>ESTUDO EXPERIMENTAL 2</b>		
Figura 1	Delineamento experimental	81
Figura 2	Peso corporal dos grupos experimentais ao longo das 8 semanas de treinamento aeróbio.	85
Figura 3	Tamanho do efeito das medidas de peso do tecido adiposo (periepididimal, retroperitoneal e inguinal) em relação ao grupo salina sedentário	86
Figura 4	Expressão dos transcritos de perilipina, adiponectina, CEBP $\alpha$ , aP2, PPAR $\gamma$ no tecido adiposo da região periepididimal.	88
Figura 5	Tamanho do efeito das medidas de glicose e colesterol em relação ao grupo Salina sedentário.	89

# LISTA DE QUADROS

TÍTULO	PÁGINA
<b>ARTIGO DE REVISÃO</b>	
Quadro 1	Estratégia de busca no Medline 9
Quadro 2	Descrição dos estudos com treinamento aeróbio em pessoas vivendo com HIV/aids dos estudos publicados entre 1990 e 2016. 30
Quadro 3	Descrição dos estudos com treinamento resistido em pessoas vivendo com HIV/aids dos estudos publicados entre 1990 e 2016. 33
Quadro 4	Descrição dos estudos com treinamento combinado em pessoas vivendo com HIV/aids dos estudos publicados entre 1990 e 2016. 36
<b>ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO</b>	
Quadro 1	Prescrição do treinamento combinado 46
<b>ESTUDO EXPERIMENTAL 2</b>	
Quadro 1	Prescrição do treinamento aeróbio para camundongos baseados na VPico 82
Quadro 2	Genes, número de acesso no PUBMED e sequência de <i>primers</i> . 83

# LISTA DE TABELAS

	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO</b>		
Tabela 1	Características iniciais da amostra de pessoas vivendo com HIV/aids alocados em grupo controle e treinamento.	49
Tabela 2	Consumo de macro nutrientes de pessoas vivendo com HIV/aids, divididas em grupo treinamento, as quais foram submetidas a 16 semanas de treinamento físico combinado, ou grupo controle	51
Tabela 3	Composição corporal de pessoas vivendo com HIV/aids, divididas em grupo treinamento, as quais foram submetidas a 16 semanas de treinamento físico combinado, ou controle	52
Tabela 4	Variáveis plasmáticas bioquímicas de pessoas vivendo com HIV/aids, divididas em grupo treinamento, as quais foram submetidas a 16 semanas de treinamento físico combinado, ou controle	53
<b>ESTUDO EXPERIMENTAL 1</b>		
Tabela 1	Peso dos coxins adiposos de diferentes regiões de camundongos submetidos a 60 dias de terapia antirretroviral (TARV) e controles	70
Tabela 2	Parâmetros bioquímicos plasmáticos de camundongos controle e tratados com terapia antirretroviral (TARV) por 60 dias e controles. Dados expressos em média $\pm$ desvio padrão.	71
<b>ESTUDO EXPERIMENTAL 2</b>		
Tabela 1	Peso dos coxins de tecido adiposo após 8 semanas de protocolo experimental nos grupos salina sedentário, salina treinado, TARV sedentário, TARV treinado.	85
Tabela 2	Níveis plasmáticos de glicose, colesterol total e triglicerídeo entre os grupos Salina Sedentário, TARV Sedentário, Salina Treinado, TARV Treinado.	87

# LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

---



---

<b>1RM</b>	Teste de uma repetição máxima
<b>3TC</b>	Lamivudina
<b>AEG</b>	Grupo de exercício aeróbio
<b>Aids</b>	Acquired immunodeficiency syndrome
<b>AKT</b>	Protein kinase B
<b>ALT</b>	Alanina transaminase
<b>ANOVA</b>	Análise de variância
<b>aP2</b>	Adipocyte protein 2
<b>AST</b>	Aspartato transaminase
<b>ATGL</b>	Adipose triglyceride lipase
<b>AZT</b>	Zivodudina
<b>C/EBP<math>\alpha</math></b>	Proteínas ligantes ao amplificador CCAAT $\alpha$ (CCAAT -enhancer-binding protein alpha)
<b>C/EBP<math>\beta</math></b>	CCAAT-enhancer-binding protein beta
<b>CCI</b>	Coeficiente de correlação intra-classe
<b>CrEG</b>	Grupo exercício creatina
<b>CEG</b>	Grupo exercício combinado
<b>CG</b>	Grupo controle
<b><i>Cinahl</i></b>	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
<b>CL</b>	Grupo controle com lipodistrofia
<b>CMO</b>	Conteúdo Mineral Ósseo
<b>CNL</b>	Grupo controle sem lipodistrofia
<b>COG</b>	Grupo aconselhamento
<b><i>Consort</i></b>	Consolidated standards of reporting trials
<b>DEG</b>	Grupo dieta e exercício
<b>DEXA</b>	Densitometria por dupla emissão de raios-X (Dual-energy X-ray absorptiometry)
<b>DMO</b>	Densidade Mineral Óssea
<b>DG</b>	Grupo dieta
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>EC</b>	Grupo exercício controle
<b>ECA</b>	Ensaio clínico aleatório
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>EMG</b>	Grupo exercício e massagem
<b>ENDG</b>	Grupo exercício Decanoato de Nandrolona
<b>ET</b>	Grupo exercício TARV
<b>FC</b>	Frequência cardíaca
<b>FCmax</b>	Frequência cardíaca máxima

<b>FCrep</b>	Frequência cardíaca de repouso
<b>FCres</b>	Frequência cardíaca de reserva
<b>FGF21</b>	<i>Fator de crescimento de fibroblastos (Fibroblast growth factor 21)</i>
<b>GEFEAH</b>	Grupo de estudos em fisiologia do exercício animal e humana
<b>GETA</b>	Grupo de estudos em tecido adiposo
<b>GLUT-4</b>	Transportador de Glicose 4 (Glucose transporter type 4)
<b>GT</b>	Grupo treinamento
<b>HDL</b>	<i>Lipoproteína de alta densidade (High-density lipoprotein)</i>
<b>HEG</b>	Grupo de alta intensidade
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência Humana (Human immunodeficiency vírus)
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 $\beta$
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IL-8</b>	Interleucina 8
<b>IP</b>	Inibidor da Protease
<b>IRS-1</b>	Substrato do receptor da insulina 1 (Insulin receptor substrate 1)
<b>IRS-2</b>	Substrato do receptor da insulina2 (Insulin receptor substrate 2)
<b>IR-<math>\beta</math></b>	Receptor de insulina (Insulin receptor $\beta$ )
<b>ITRN</b>	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo
<b>ITRNN</b>	Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo
<b>ITT</b>	Teste de tolerância à insulina
<b>LDL</b>	<i>Lipoproteína de baixa densidade (Low density lipoprotein)</i>
<b>LEG</b>	Grupo de baixa intensidade
<b>LICG</b>	Grupo controle lipodistrofia
<b>LIEG</b>	Exercício lipodistrofia
<b>Lilacs</b>	<i>Latin American and Caribbean Health Science Literature Database</i>
<b>LPV</b>	Lopinavir
<b>LT</b>	Limiar de lactato
<b>MEG</b>	Grupo de moderada intensidade
<b>MeEG</b>	Grupo metiformina e exercício
<b>Mesh</b>	Medical Subject Headings
<b>MaG</b>	Grupo massagem
<b>MG</b>	Grupo metiformina
<b>NDG</b>	Grupo Decanoato de Nandrolona
<b>NEG</b>	Grupo exercício nutrição
<b>NLICG</b>	Grupo controle sem lipodistrofia
<b>NLIEG</b>	Grupo exercício sem lipodistrofia

<b>NWEG</b>	Grupo exercício não <i>wasting</i>
<b>OG</b>	Grupo Oxadrolona
<b>OTEG</b>	Grupo exercício oxadrolonatestoteron
<b>PEDro</b>	<i>Physiotherapy evidence database</i>
<b>PEG</b>	Grupo placebo exercício
<b>PG</b>	Grupo placebo
<b>PI3K</b>	Fosfatidilinositol-3-quinase (Phosphatidylinositide 3-kinase)
<b>PiEG</b>	Grupo exercício exercise pioglitazona
<b>PiG</b>	Grupo pioglitazona
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	Receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas(Peroxisome proliferator-activated receptor gamma)
<b>PREG</b>	Grupo exercício proteína
<b>PRG</b>	Grupo proteína
<b>PSE</b>	Percepção subjetiva de esforço
<b>REG</b>	Grupo de exercício resistido
<b>RER</b>	Quociente de troca respiratória
<b>RNA<sub>m</sub></b>	RNA mensageiro
<b>SC</b>	Grupo sedentário Controle
<b>Scielo</b>	<i>Scientific electronic library online</i>
<b>SMMG</b>	Grupo controle de estresse e massagem
<b>SNCG</b>	Grupo controle soronegativo
<b>SNEG</b>	Grupo soronegativo
<b>SREBP-1</b>	Sterol regulatory element-binding protein 1
<b>ST</b>	Grupo sedentário TARV
<b>TA</b>	Treinamento aeróbio
<b>TARV</b>	Terapia antirretroviral
<b>TAS</b>	Tecido adiposo subcutâneo
<b>TAV</b>	Tecido adiposo visceral
<b>TC</b>	Treinamento combinado
<b>TEG</b>	Grupo exercício testosterona
<b>TG</b>	Grupo testosterona
<b>TL</b>	Grupo treinamento com lipodistrofia
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa (Tumor necrosis fator –alpha)
<b>TNL</b>	Grupo treinamento sem lipodistrofia
<b>TR</b>	Treinamento resistido
<b>UCP-1</b>	Proteína desacopladora 1(Uncoupling Protein 1)
<b>VLDL</b>	<i>Lipoproteína de muito baixa densidade (Very low density lipoprotein)</i>
<b>VO<sub>2</sub></b>	Volume do consumo de oxigênio

**VO<sub>2</sub>pico** Volume do consumo de oxigênio pico  
**WEG** Grupo exercício *wasting*

# SUMÁRIO

---

---

	Página
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 ESTRUTURA DA TESE.....	4
3 OBJETIVOS.....	5
3.1 Geral.....	5
3.2. Específicos.....	5
4 ARTIGOS.....	6
4.1 Artigo de Revisão.....	6
4.2 Ensaio Clínico Aleatório.....	39
4.3 Estudo Experimental 1.....	63
4.4 Estudo Experimental 2.....	78
5 CONCLUSÕES .....	94
REFERÊNCIAS .....	95
ANEXOS.....	98

# **1 INTRODUÇÃO**

A síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) é uma doença infecto-contagiosa causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), o qual é responsável por gerar prejuízos severos ao sistema imune, expondo o indivíduo a doenças oportunistas que podem levá-lo precocemente ao óbito.

Desde o ano 1980 até o final de 2016, foram notificados no país 842.710 casos de aids. O Brasil tem registrado, anualmente apresenta uma média de 41,1 mil casos de aids nos últimos cinco anos. (BRASIL, 2016).

É comum observar que dependendo do estilo de vida, tempo de diagnóstico e, principalmente, a adesão ao tratamento, esses pacientes apresentam elevada expectativa de vida, tornando essa doença infectocontagiosa em crônica transmissível (SABIN, 2013). O fator que mais elevou a expectativa de vida dessa população foi o desenvolvimento de algumas medicações, estas conhecidas como Terapia Antirretroviral (TARV) (MOORE; CHAISSON, 1999).

Atualmente, no Brasil, as recomendações para o uso da TARV em adultos infectados pelo HIV preconizam a associação de diferentes fármacos desde o início do tratamento, dentre estes, estão os Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN), Inibidores de Transcriptase Reversa Não-análogos de Nucleosídeo (ITRNN), Inibidores de Protease (IP), Inibidor de Fusão, Inibidor de CCR5 e Inibidores de Integrase (BRASIL, 2015). A introdução da combinação dessas drogas permitiu a redução da mortalidade, melhorou a qualidade de vida dos pacientes, preserva e, quando possível, restaura o sistema imunológico por meio da supressão da replicação viral. No entanto, a resposta do organismo ao HIV e, principalmente, à TARV, tem ocasionado também indesejáveis efeitos colaterais, entre eles anemia, perda de peso corporal, fadiga, insônia, alterações de humor, náuseas, erupções cutâneas, diarreia, cefaleia, além da síndrome da lipodistrofia (BRASIL, 2015; CARON-DEBARLE *et al.*, 2010).

A síndrome da lipodistrofia é caracterizada pela redistribuição da gordura de forma anômala com perda de tecido adiposo subcutâneo periférico (face, membros e nádegas), acúmulo de gordura central, e, em alguns casos, lipomatose, especialmente na área dorso-cervical associada a alterações metabólicas que lembram a síndrome metabólica, particularmente a dislipidemia, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo

2 e, como consequência, o risco cardiovascular aumentado (FRIIS-MØLLER *et al.*, 2008; KAREN *et al.*, 2007; ROCA, 2003; SMITH, 2002).

Essas complicações decorrentes da TARV podem, além de normalmente agravar o estado geral de saúde do paciente, diminuir a aderência ao tratamento (HORNE *et al.*, 2004). Assim, algumas estratégias, como a prática de exercícios físicos e mudanças na alimentação, são frequentemente recomendadas pelo fato de proporcionarem a diminuição desses efeitos colaterais (CADE *et al.*, 2007; ROJAS *et al.*, 2003; ROUBENOFF *et al.*, 2002; ROUBENOFF; MCDERMOTT; *et al.*, 1999; ROUBENOFF; WEISS; *et al.*, 1999; YARASHESKI *et al.*, 2001).

Entre os estudos envolvendo exercício físico como estratégia não-medicamentosa, observam-se muitas distinções e contradições entre os resultados obtidos, visto que as prescrições de exercícios e as condições dos pacientes são distintas e variadas.

Na tentativa de reunir as evidências já estabelecidas dos benefícios do exercício físico em pessoas vivendo com HIV/aids, recentemente foram publicadas algumas revisões sistemáticas as quais reuniram os melhores ensaios clínicos relacionados ao tema e demonstraram que o exercício físico aeróbio (contínuo ou intermitente) e/ou o treinamento físico combinado (treinamento físico aeróbio e resistido em uma mesma sessão de exercícios) foram capazes de melhorar o  $VO_{2max}$  dos pacientes, porém não causaram impacto significativo em indicadores imunes como carga viral e linfócitos T CD4+(GOMES NETO *et al.*, 2013; O' BRIEN *et al.*, 2013). Nesses mesmos estudos, denotou-se que o treinamento físico resistido, mesmo não alterando indicadores imunes e no  $VO_{2max}$ , aumentou a massa magra e a circunferência dos membros superiores e inferiores dos pacientes.

Diversos benefícios já investigados não foram utilizados nas revisões supracitadas por falta de padronização das variáveis e grandes diferenças nas intervenções, o que dificultou as comparações. Além da falta de padronização dos exercícios aplicados, os autores também alertaram para a alta taxa de desistência dos sujeitos e a falta de *follow-up* nas investigações.

Na tentativa de esclarecer algumas das lacunas sobre o exercício físico nessa população e motivar essa prática, recentemente foi lançada uma cartilha com recomendações para a prática de atividades físicas para pessoas vivendo com HIV/aids(BRASIL, 2012b), a qual sugere o aumento na prática de atividade física de

forma genérica ou, ainda, a prática específica da mesma (exercícios aeróbios, exercícios resistidos ou a combinação dos mesmos em um programa de treinamento).

Apesar dessas recomendações genéricas, a falta de respostas para alguns questionamentos como: “quais tipos de exercício promoveriam melhoras na saúde do paciente, sobretudo no combate aos efeitos colaterais relacionados aos medicamentos?”, “existe algum cuidado específico para essa população se exercitar?”, “o exercício pode proteger ou minimizar a ocorrência dessas desordens?”, “quais os mecanismos relacionados às disfunções ocorridas no tecido adiposo pela TARV que o exercício pode minimizar?”. Tais questionamentos são fundamentais para o entendimento e assistência no que diz respeito a essa população por profissionais da saúde e, principalmente, por educadores físicos.

## 2 ESTRUTURA DA TESE

---

---

Para a presente tese, foi adotado o modelo alternativo, ou escandinavo, pelo qual a contextualização do problema dá origem a diferentes objetivos complementares que foram desenvolvidos a partir da redação de quatro artigos científicos. Portanto, esta tese foi composta por introdução geral seguida de quatro artigos científicos.

Os estudos aqui apresentados foram iniciados por uma revisão histórica sobre as prescrições de exercícios físicos para pessoas vivendo com HIV/aids seguida por um ensaio clínico aleatório com a aplicação do treinamento físico em desfechos da composição corporal e variáveis bioquímicas plasmáticas em pessoas vivendo com HIV/aids em uso da TARV e, por último, dois estudos em modelo animal (camundongos sem a presença do vírus HIV), sendo o primeiro para estabelecer um modelo de lipodistrofia em animal e o segundo para verificar o efeito do treinamento físico de quatro semanas em animais acometidos pela lipodistrofia induzida.

Todos esses estudos foram desenvolvidos pela autora dessa Tese, Ms. Débora Alves Guariglia, em conjunto com o Grupo de Estudos sobre o Tecido Adiposo (GETA - UEM), além de alguns colaboradores externos da Universidade Estadual de Londrina e Universidade de São Paulo.

## **3 OBJETIVOS**

---

---

### **3.1 GERAL**

Realizar um levantamento bibliográfico sobre as recomendações para a prática de exercício físico em pessoas vivendo com HIV/aids, com isso sugerir uma proposta de intervenção a qual será aplicada para verificar o efeito da mesma sobre a composição corporal e variáveis bioquímicas plasmáticas em pessoas vivendo com HIV/aids, e por fim, em modelo animal verificar se o exercício é capaz de modificar os efeitos colaterais da TARV.

### **3.2 ESPECÍFICOS**

Para cada artigo científico derivado da presente Tese, temos os seguintes objetivos específicos:

#### **Artigo de Revisão**

- Realizar uma revisão histórica sobre a prescrição de exercícios aeróbios, resistidos e combinados em adultos vivendo com HIV/aids;

#### **Artigo Original – Ensaio Clínico Aleatório**

- Verificar o impacto de 16 semanas de treinamento combinado na composição corporal e em variáveis bioquímicas sanguíneas de pessoas vivendo com HIV/aids sob tratamento da TARV;

- Verificar se há diferenças nas respostas do treinamento físico combinado em pessoas vivendo com HIV/aids que desenvolveram ou não a síndrome da lipodistrofia;

#### **Artigo original - Estudo Experimental 1**

- Verificar os efeitos do tratamento com a combinação de diferentes medicamentos antirretrovirais na indução de alterações morfológicas e metabólicas, relacionadas à caracterização da síndrome lipodistrófica, em camundongos machos;

#### **Artigo original - Estudo Experimental 2**

- Verificar o efeito de 4 semanas de treinamento aeróbio em camundongos tratados cronicamente com drogas presentes na TARV e que apresentam alterações fisiológicas similares a pacientes sob a mesma terapia.

## 4 ARTIGOS

---

---

### 4.1 Artigo de revisão

#### PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO FÍSICO PARA PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: UMA ANÁLISE HISTÓRICA

##### Resumo

**Objetivo:** Realizar uma revisão sobre os modelos de prescrição de treinamento físico ao longo da história em pessoas vivendo com HIV/aids. **Método:** Condução de busca sistemática sem restrição de data ou idioma, nos indexadores Medline, Scielo, Lilacs, PEDRo, EMBASE, Cinahl, Web of Science, Cochrane e busca manual, com as palavras chave relacionadas ao HIV, combinadas com as relativas aos treinamentos aeróbio, resistido e combinado em pessoas vivendo com HIV/aids. **Resultados:** Dos 367 títulos selecionados, somente 68 atenderam aos critérios de elegibilidade. Sob uma perspectiva histórica, o primeiro trabalho, envolvendo treinamento físico para infectados, foi publicado em 1990 e, desde então, diferentes estratégias de prescrição de exercício vêm sendo investigadas, entretanto, nos últimos anos tornaram-se igualmente populares os exercícios físicos com característica resistida e combinada. Além disso, independente da estratégia de treinamento, a frequência de treino mais utilizada é de 3 vezes por semana, com intensidade moderada. **Considerações Finais:** Dentre os três modelos de treinamento (aeróbio, resistido e combinado) os treinamentos combinado e resistido são os mais empregados nos últimos 10 anos. Além disso, os modelos de treinamento geralmente se adequam a característica da amostra investigada, como pessoas com síndrome de *wasting* ou da lipodistrofia, baixa densidade mineral óssea, entre outros. Por tanto, recomendações de modelo e prescrições generalizadas tornaram-se limitadas, uma vez que o paciente pode apresentar diferentes condições, pela qual deve se adequar o treinamento aplicado.

**Palavras Chave:** HIV, Lipodistrofia, Exercício, Revisão.

##### Abstract

**Aim:** To perform a historical review of the models of physical training prescription in people living with HIV/AIDS. **Methods:** To conduct a systematic search without date or language

restriction, in the indexers Medline, Scielo, Lilacs, PEDRo, EMBASE, Cinahl, Web of Science, Cochrane and manual search, using keywords related to HIV, combined with those related to aerobic, resistance and combined training, in people living with HIV/AIDS. **Results:** Of the 367 selected titles, only 68 met the eligibility criteria of this review. From a historical perspective, the first study involving physical training for infected individuals was published in 1990 and since then different exercise prescription strategies have been investigated, although in recent years combined exercise and resistance training has become more popular. Furthermore, independent of the intervention strategy, the most commonly used frequency of training was 3x per week with moderate intensity. **Final Considerations:** Among the three models of training (aerobic, resisted and combined) combined and resisted training are the most employed in the last 10 years. Furthermore the training models were adapted to the condition presented by the patient, as wasting and lipodystrophy syndromes, low bone mineral density etc; Therefore, essential factors for prescribing training since single recommendations and prescriptions can be restricting.

**Keywords:** HIV, Wasting, Lipodystrophy, Exercise, Review.

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é responsável por uma disfunção imune adquirida, a qual afeta importantes células, principalmente os linfócitos T CD4+ e macrófagos, fundamentais no processo de defesa do sistema. Esse comprometimento expõe o organismo a infecções oportunistas, caracterizado como a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) (Moore, Chaisson, 1999).

Essa doença, tão conhecida, ainda é relativamente nova, sendo descrita pela primeira vez na década de 80 (Moore, Chaisson, 1999). Desde então, muitos avanços terapêuticos foram e vêm sendo desenvolvidos até os dias atuais, proporcionado a redução significativa das taxas de mortalidades, melhor qualidade de vida e saúde para essa população (Moore, Chaisson, 1999). Nos últimos 30 anos, observou-se uma significativa evolução do tratamento para a aids, com o desenvolvimento de medicamentos, como a Terapia Antirretroviral (TARV) e estratégias alternativas, como mudanças na alimentação e prática de exercícios físicos.

No início da década de 90, mesmo com o recente descobrimento do HIV, foram realizados os primeiros estudos na busca dos efeitos do treinamento físico sobre o sistema imune, a função física e massa muscular (Schlenzig *et al.*, 1990; LaPerriere *et al.*, 1990;

LaPerriere *et al.*, 1991; Spence *et al.*, 1990). No entanto, com o passar dos anos, iniciaram-se estudos que aplicaram o treinamento com caráter terapêutico, por meio de diferentes modelos, para melhorar parâmetros como o sistema imune, o grau de inflamação, bem como alterações morfológicas e metabólicas derivadas tanto do vírus quanto dos efeitos colaterais da TARV (Dudgeon *et al.*, 2012; Lindegaard *et al.*, 2008).

O entendimento da evolução terapêutica e da utilização do treinamento físico, ao longo dos anos, não só proporciona informações extremamente enriquecedoras, como também demonstra o panorama atual das investigações a esse respeito. É importante a compreensão crítica e histórica de tal evolução e suas causas para, dessa forma, vislumbrando o caminho das investigações atuais, auxiliar na tomada de decisões futuras de pesquisadores e profissionais das áreas específicas.

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática histórica sobre a prescrição de treinamentos aeróbio, resistido e combinado em adultos vivendo com HIV/aids.

## MÉTODOS

A estratégia de busca foi elaborada e conduzida por dois pesquisadores (D.A.G e N.C); um terceiro (R.E.P) foi responsável por analisar os resultados discordantes para se estabelecer um consenso na escolha dos títulos incluídos. Para a busca de estudos foram selecionados trabalhos que utilizaram programas de treinamento físico aeróbio, resistido ou combinado (exercícios aeróbios e resistido em um único programa de treinamento) em pessoas vivendo com HIV/aids.

As seguintes bases de dados foram consultadas: *Medline*, *Embase*, *Cinahl* (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), *Lilacs* (*Latin American and Caribbean Health Science Literature Database*), *Scielo* (*Scientific Electronic Library Online*), *Web of Science*, *Cochrane Controlled Trials Register Library*; *PEDro* (*Physiotherapy evidence database*), além de buscas manuais encontradas nas referências dos artigos originais e de revisão sobre o tema. As buscas foram conduzidas sem restrição para as datas de publicação ou idioma específico no período de julho a dezembro de 2014. A última atualização da revisão ocorreu em outubro de 2016.

A triagem inicial dos títulos baseou-se nos seguintes critérios de inclusão: estudos com pacientes adultos soropositivos em programa de treinamento aeróbio e/ou resistido. Foram excluídos estudos transversais, revisões de literatura, investigações que utilizavam como estratégia de intervenção esportes ou atividades alternativas, como yoga, tai chi chuã

entre outras práticas e títulos em duplicata. Vale ressaltar que o objetivo da presente revisão foi analisar o protocolo de treinamento e não o efeito do programa de treinamento sobre os desfechos investigados. Nesse sentido, a busca não se limitou a ensaios clínicos, tradicionais nas revisões sistemáticas. O modelo de estratégia utilizado para a busca está demonstrado no quadro1.

(“Acquired Immunodeficiency Syndrome” [Mesh] **OR** “Acquired Immunodeficiency Syndrome” [all fields] **OR** HIV [Mesh] **OR** HIV [all fields] **OR** AIDS [all fields] **OR** seropositive [all fields]) **AND** (Motor Activity [Mesh] **OR** Motor Activity [all fields] **OR** physical activity [all fields] **OR** physical exercise [all fields] **OR** resistance Training [Mesh] **OR** resistance training [all fields] **OR** strength training [all fields] **OR** aerobic training [all fields] **OR** Weight Lifting [Mesh] **OR** Weight Lifting [all fields] **OR** Training [all fields] **OR** Training load [all fields] **OR** Exercise [Mesh] **OR** Exercise [all fields] **OR** walking[mesh] **OR** walking [all fields]**OR**Running [mesh] **OR** Running [all fields] **OR** aerobic exercise [all fields]).

Quadro1. Estratégia de busca no *Medline*.

## RESULTADOS

Ao final das buscas e seleções, atenderam aos critérios de inclusão sessenta e oito estudos que realizaram intervenções em pelo menos um grupo, baseadas nos treinamentos aeróbio, resistido e/ou combinado (figura 1).

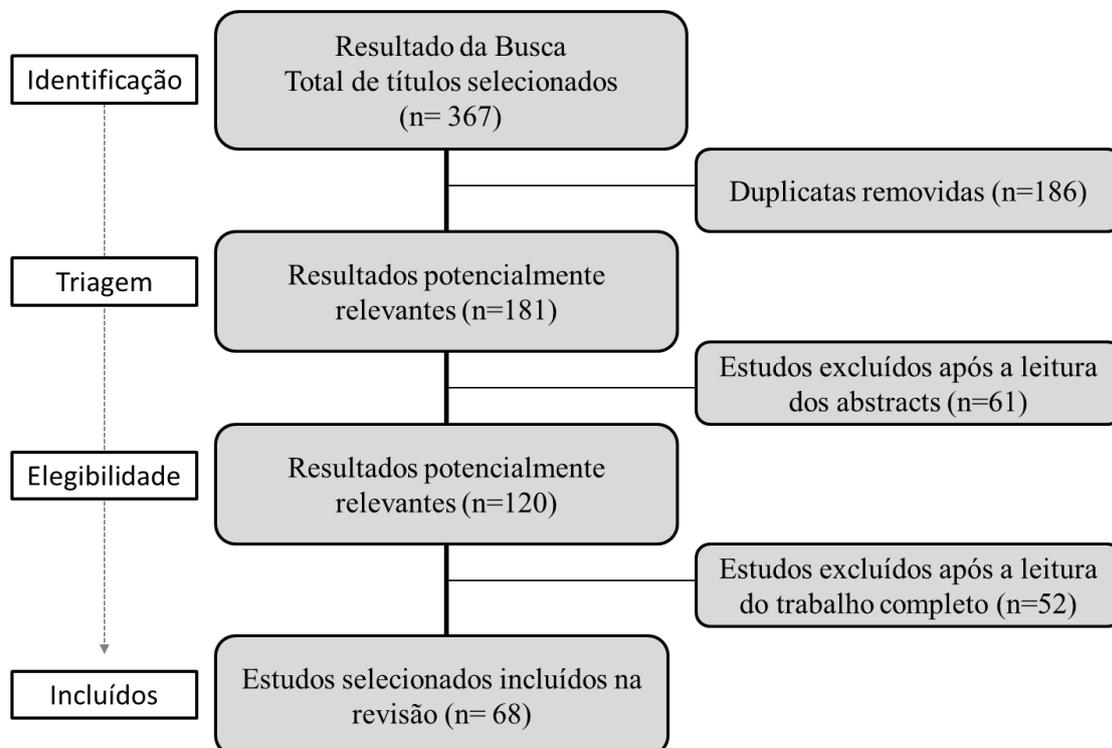


Figura 1. Fluxograma dos estudos selecionados para a revisão.

Dentre esses estudos, de acordo com a figura 2A, a maior parte deles teve seu desenho experimental caracterizado como um Ensaio Clínico Aleatório (ECA), seguido por estudos experimentais, com um único grupo de intervenção; por último, somente quatro estudos eram estudos de caso. Observou-se, ainda, uma diversificação muito grande de variáveis (desfechos) avaliadas ao longo dos anos (fig.2B), das quais 90% basearam-se em medidas derivadas de avaliações imunológicas, psicológicas, aptidão física, composição corporal e variáveis endócrinas e metabólicas. Não foram inseridas no gráfico os parâmetros estudados apenas uma única vez, como por exemplo: lesão celular (Grispon, 2000), funcionalidade (Baigis, 2002), dispneia (Smith, 2001), custo-benefício (Shevitz, 2005), variabilidade da frequência cardíaca (Pedro *et al.*, 2016), função pulmonar (Aweto *et al.*, 2016), entre outros.

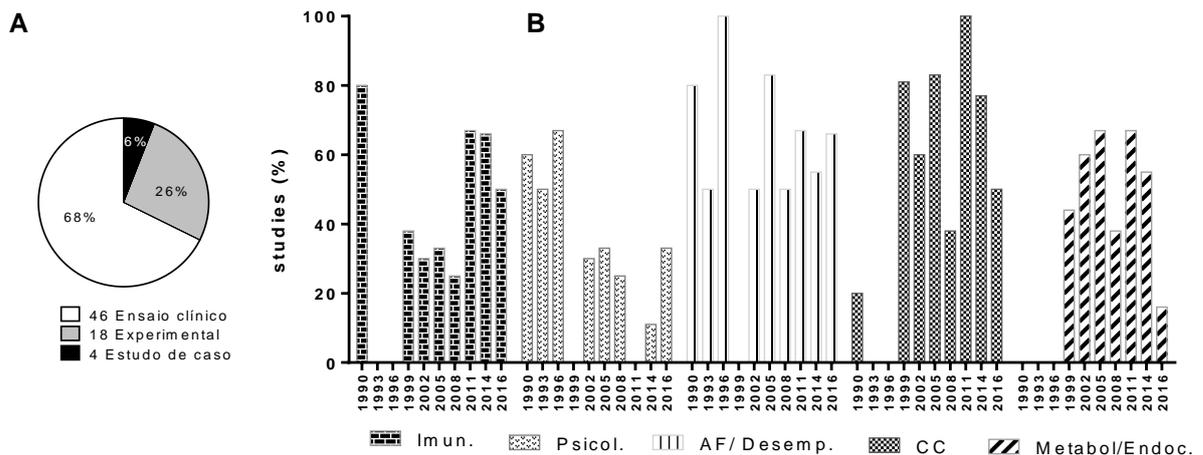


Figura 2. Desenho experimental dos estudos incluídos (A) e desfechos investigados apresentados de forma cronológica (B). Legenda: Imun = desfechos imunológicos; Psicol = desfechos relacionados a questões psicológicas; AF/Desemp = desfechos relacionados a aptidão física ou desempenho; CC = desfechos relacionados a composição corporal; Metabol/Endoc. = desfechos relacionados a variáveis metabólicas ou endócrinas.

A figura 3 demonstra a evolução dos protocolos de treinamento físico, aplicados para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), e a característica das populações estudadas ao longo dos anos. Os primeiros estudos com HIV e treinamento físico foram realizados no início da década de 90; no período entre 1990-1998, o protocolo de treinamento mais utilizado foi o aeróbio. Em paralelo, a partir de 1993, ocorreu um aumento linear nos estudos que utilizaram o treinamento resistido, com seu primeiro ápice entre os anos de 1999-2001 e, mais recentemente, observa-se o retorno de sua popularidade. Em relação ao treinamento

combinado, observa-se que a sua utilização foi crescente desde 1999, tornando-se predominante a partir de 2005, e entre 2014-2016 mantém sua popularidade juntamente com o treinamento resistido.

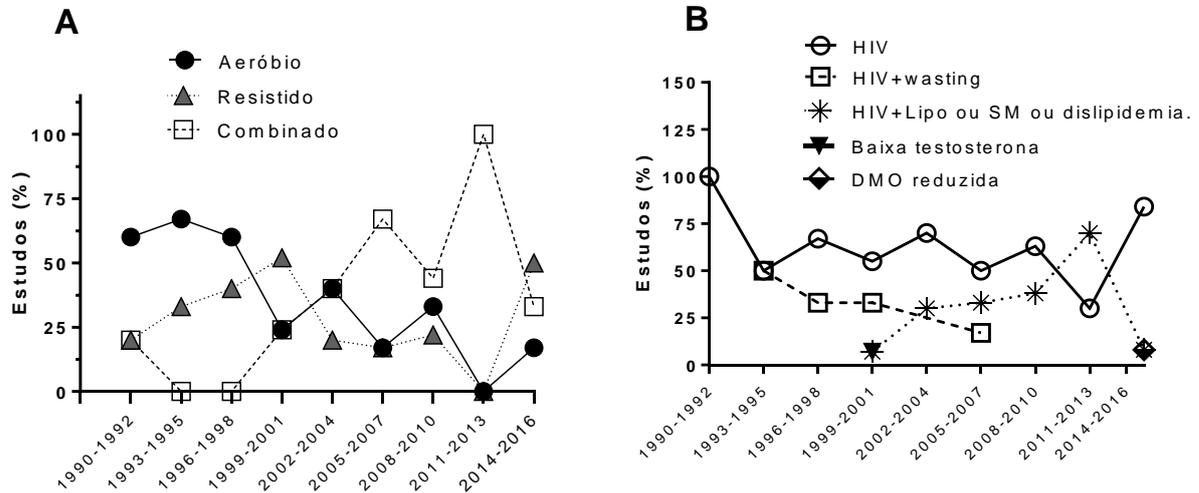


Figura 3. Frequência relativa de estratégias de treinamento físico aplicadas em pessoas vivendo com HIV ao longo do tempo (A) e frequência relativa das características dos sujeitos investigados ao longo do tempo (B). Legenda: lipodistrofia associada ao HIV (Lipo), Síndrome metabólica (SM), densidade mineral óssea (DMO).

Desde os primeiros estudos até os dias atuais, a característica das PVHA se modificou significativamente, ao ponto de possibilitar caracterizações distintas entre elas, como pacientes soropositivos com *wasting* (perda grave e involuntária de peso corporal), lipodistróficos, com alterações metabólicas, alterações hormonais e reduzida DMO. Na figura 3B, é possível observar que o maior percentual de estudos ao longo do tempo não caracterizou o paciente, mas investigou as PVHA de forma generalizada. No entanto, de 1993 a 2007, nota-se alguns autores investigando exclusivamente esses indivíduos caracterizados com o *wasting*. Adicionalmente, a partir de 1999 é possível perceber, de forma crescente, investigações que estudaram essa população com características dislipidêmicas, síndrome metabólica ou ainda com síndrome da lipodistrofia associada ao HIV; mais recentemente, observa-se nos estudos a ausência de classificação entre os pacientes, sendo os mesmos recrutados entre os estudos independentemente de características adicionais associadas.

Nas figuras 4, 5, 6 e 7, são destacados alguns aspectos importantes relacionados a essas estratégias.

\*\*\* quadros 1, 2 e 3 anexadas ao final do trabalho

### Treinamento físico Aeróbio

Os estudos elegíveis para a revisão com treinamento aeróbio duraram de 5 a 54 semanas, de forma contínua ou intervalada, por meio de caminhada, ciclismo, *step*, elíptico e máquina simuladora de *ski* ou na esteira (quadro 1). Na figura 4A, observa-se que as sobrecargas de treinamento estabelecidas para esse modelo de treinamento foram baseadas no consumo máximo de oxigênio (50-85%  $VO_{2máx}$ ), FC máxima avaliada em teste de esforço ou predita pela idade dos indivíduos (40 a 80%  $FC_{máx}$ ), FC de reserva (50-80%  $FC_{res}$ ) e pelos limiares metabólicos ou de forma arbitrária era escolhida uma intensidade. A figura 4B demonstra os parâmetros do controle da intensidade ao longo do tempo. Não foi possível observar tendência de modificações cronológicas dos parâmetros, os quais variaram sem padrão histórico.

Em relação ao reajuste da carga, na maioria dos estudos, a evolução do volume ou intensidade foi pré-determinada inicialmente (quadro 1).

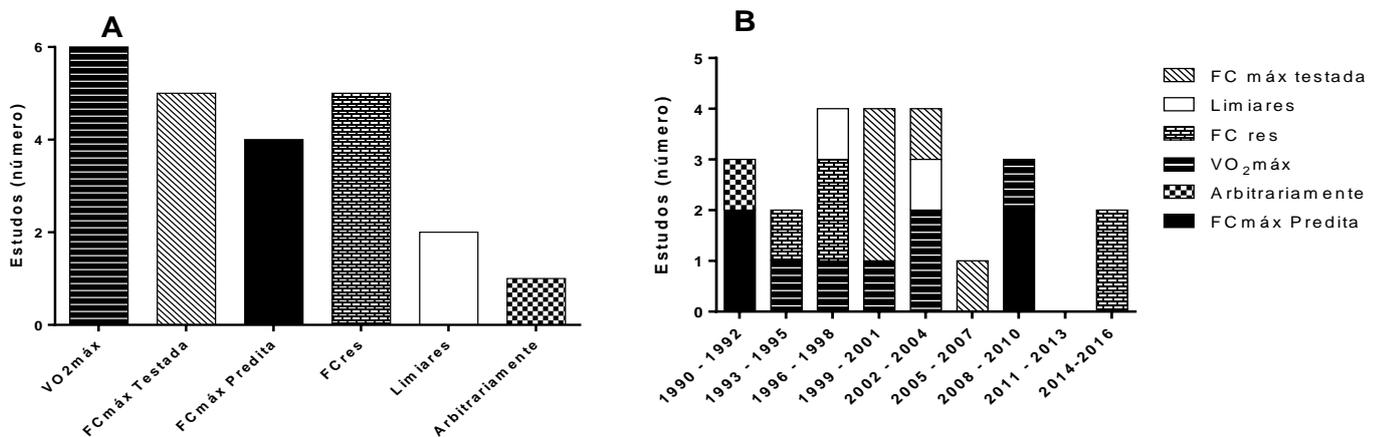


Figura 4. Parâmetros adotados para a prescrição do treinamento aeróbio (A) e suas variações ao longo do tempo (B). Legenda: Consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2máx}$ ), Frequência cardíaca máxima testada ( $FC_{máx}$  testada), Frequência cardíaca máxima predita pela idade ( $FC_{máx}$  predita), Frequência cardíaca de reserva ( $FC_{res}$ ), Limiares metabólicos (Limiares).

## Treinamento físico resistido

Os estudos com treinamento resistido foram realizados com equipamentos tradicionais (pesos livres e máquinas), pneumáticos ou isocinéticos. Os programas tiveram duração de 6 semanas a 24 semanas, com frequência de 3x/por semana, com exceção do estudo de Yarasheski *et al.* (2001) que aplicou quatro sessões semanais. O número de série nos exercícios variou de um a três; o de repetições de cada série foi de oito a 15. Em geral, os autores adotaram de cinco a dez exercícios. Na figura 5A, nota-se que 79% preferiram o teste de 1 repetição máxima (1RM) como parâmetro para a prescrição do treinamento, o qual variou em uma intensidade estabelecida entre 50 a 80% de 1RM (quadro 2). Para o reajuste da sobrecarga (figura 5B), percebe-se que os primeiros estudos efetivaram ajustes arbitrários e, com o passar dos anos, grande parte das investigações utilizou o teste de 1RM isolado ou associado à percepção subjetiva de esforço (PSE). Além disso, a maioria dos estudos, entre 1999 e 2001, estipularam uma progressão de sobrecarga ou ajustes periódicos, realizados com base no desempenho superior ao pré-estabelecido na última série de exercício (quadro 2). Mais recentemente, observa-se que a maior parte dos estudos já estabelecem previamente os ajustes de sobrecarga, baseados em testes realizados no início do programa de treinamento ou por uma periodização inicial (quadro 2).

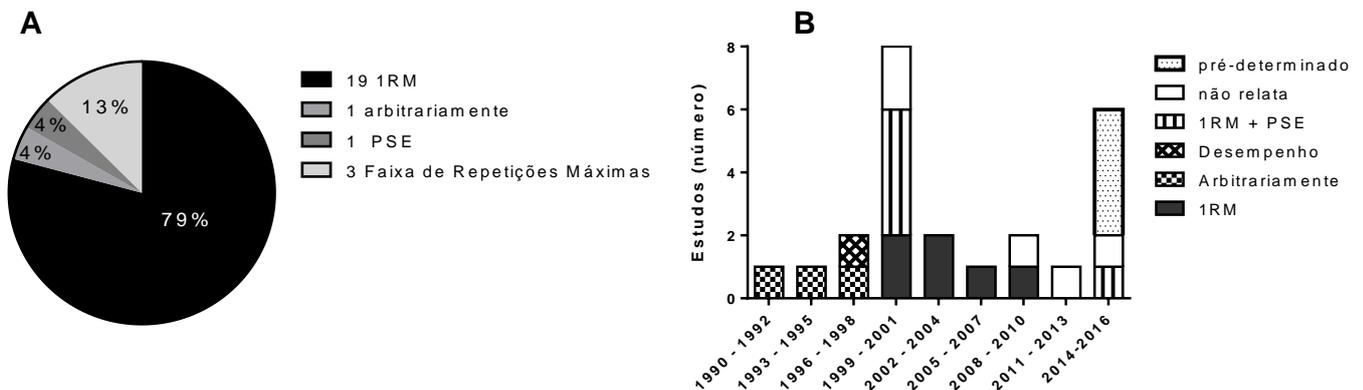


Figura 5. Parâmetros adotados para a prescrição do treinamento resistido (A) e parâmetros para reajuste da sobrecarga adotados ao longo do tempo (B). Legenda: (1RM) teste de uma repetição máxima, (PSE) percepção subjetiva de esforço.

## Treinamento físico combinado: aeróbio associado ao resistido

Em relação ao treinamento físico combinado, observou-se que as intervenções tinham duração de 6 a 27 semanas, com frequência de treinamento de duas a três vezes por semana; a porção aeróbia durou em torno de 25 minutos. A figura 6A e o quadro 3

demonstram que as prescrições foram controladas pela FC (60-70% FC<sub>máx</sub>; 60-70% FC<sub>rep</sub>; 70% FC<sub>pico</sub>; FC <150bpm) ou VO<sub>2</sub><sub>máx</sub> (70-80%). Para o treinamento resistido, foram utilizados diferentes tipos e número de equipamentos, variando de 2 a 7 exercícios entre os estudos. A maioria adotou equipamento de treinamento resistido tradicional, com uma sobrecarga baseada em testes de repetições máximas (figura 6B) em torno de 50-80% da força máxima, dependendo do período de treinamento (quadro 3).

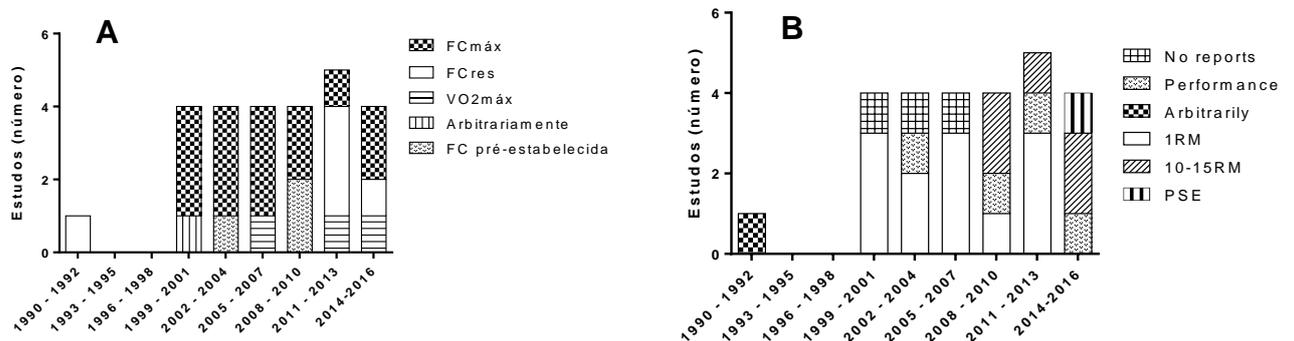


Figura 6. Parâmetros adotados para a prescrição do treinamento aeróbio (A) e resistido (B) ao longo do tempo, para o modelo de treinamento combinado. Legenda: (FC<sub>máx</sub>) Frequência cardíaca máxima, (FC<sub>res</sub>) Frequência cardíaca de reserva, (VO<sub>2</sub><sub>máx</sub>) Consumo máximo de oxigênio, (PSE) percepção subjetiva de esforço, (1RM) teste de uma repetição máxima, (10-15RM) teste de repetições máximas.

### Efeitos adversos ao treinamento físico ou suplementações na população investigada

Durante a revisão dos artigos selecionados, buscou informações sobre possíveis efeitos adversos ou danosos em função da prática do treinamento físico por pessoas vivendo com HIV/aids. Nesse aspecto, foi possível observar que os efeitos relatados não eram decorrentes da prática do exercício físico, mas, sim, de suplementações ou derivados de fármacos utilizados, em associação a práticas do exercício, sendo: hipersensibilidade ao uso de creatina (Sakkas *et al.*, 2009), aumento de hemoglobina associada à testosterona (Roubenoff *et al.*, 1999), sobrecarga hepática, mudança de humor, ansiedade, náuseas e atrofia testicular, associados com as terapias hormonais (Strawford *et al.*, 1999; Sattler, 2002). A figura 7 apresenta uma evolução ao longo do tempo dos recursos suplementares ofertados nas investigações associados ao exercício.

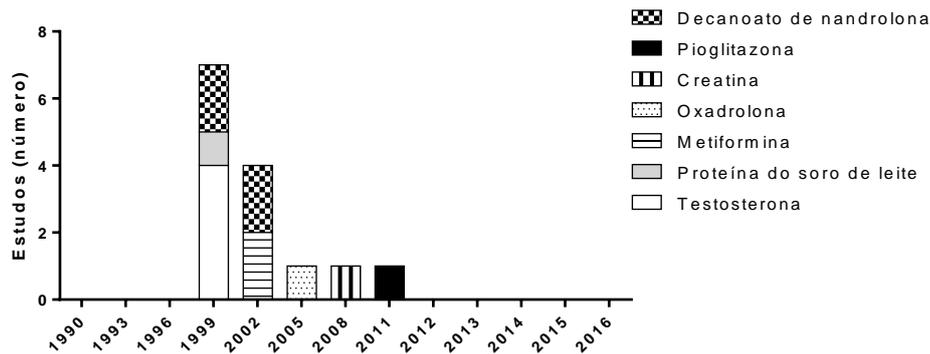


Figura 7. Associações de recursos adicionais ao treinamento ao longo do tempo.

## DISCUSSÃO

A prescrição de exercícios físicos para PVHA foi sempre um grande desafio, especialmente pela suscetibilidade de agravos maiores no sistema imunológico já debilitado, pois estudos demonstraram os exercícios de alta intensidade, principalmente, poderiam gerar imunossupressão transitória, potencializando os possíveis prejuízos para essa população (Gleeson, 2007).

Nesse sentido, buscou-se com o presente estudo analisar de forma histórica como a prescrição do treinamento físico se modificou ao longo dos anos. Além disso, procurou-se destacar possíveis questões discordantes e os desafios encontrados para se determinar diferentes tipos de treinamento físico para pessoas vivendo com HIV/aids.

Em termos gerais, foi possível observar que a maior parte dos estudos foram ECAs, demonstrando grande avanço em termos de evidências. No entanto, como não se tratava de análise dos desfechos, a qualidade dos estudos e/ou o risco de viés não foram avaliados no presente trabalho, pois o foco foi a prescrição do treinamento físico e não a adequação do delineamento experimental.

Os estudos iniciais foram baseados predominantemente na prescrição de treinamento aeróbio (figura 3A), provavelmente devido à maior facilidade em controlar as variáveis de volume e intensidade desse modelo, pela maior segurança na sua aplicação bem como por não gerar grande perturbação à homeostase, se realizado em intensidade moderada. No entanto, entre 1999 e 2001, houve ampliação na utilização dos modelos resistido e combinado, com destaque para os estudos com treinamento resistido (figura 3A). Esse foi um período marcado por alta incidência de *wasting* nessa população (Nahlen *et al.*, 1993) o que explica o crescimento de estudos os quais utilizaram o treinamento resistido e a associação de exercícios a recursos ergogênicos, como decanoato de nandrolona e testosterona, pois o

objetivo central era proporcionar o ganho de peso e massa magra para os que desenvolveram o *wasting* (figura 7).

Algo curioso, e que talvez possa explicar a popularidade do treinamento resistido em alguns momentos ao longo da história, são as publicações de atualizações de prescrição do treinamento resistido pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte que aconteceram em 1999 e 2009 (ACSM 1999, 2009), sendo estes dois períodos marcados pelo aumento da aplicação desses modelos de treinamento. Acredita-se que esses documentos trazem segurança para os profissionais e pesquisadores e, mesmo que não sejam específicos para a população com HIV, denotam certo respaldo para sua utilização, proporcionando, dessa forma, maior popularidade. Conseqüentemente, o treinamento combinado pode se beneficiar também dessas publicações visto que, inicialmente, o treinamento aeróbio possuía mais adeptos; mas com o aumento da popularidade do treinamento resistido, ambos começaram a ser associados em uma mesma sessão de exercícios, dando origem ao treinamento físico combinado que conhecemos hoje.

Em meados da década de 90, a terapia conhecida como TARV, a qual consistia na combinação de diferentes classes de antirretrovirais, principalmente inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos, inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos e inibidores de protease, foi introduzida pela primeira vez, o que resultou em um aumento significativo na sobrevida dos pacientes. No entanto, a mesma causou efeitos colaterais inesperados como a síndrome da lipodistrofia associada ao HIV, a qual é caracterizada pela ocorrência de atrofia e/ou hipertrofia regionalizada do tecido adiposo, aumento da resistência à insulina, resposta inflamatória e toxicidade mitocondrial (Nolan, Mallal, 2004; Lagathu *et al.*, 2004; Lihn *et al.*, 2003).

O surgimento desses efeitos adversos relacionados à TARV coincidiu com o aumento dos estudos que utilizaram o treinamento físico combinado como terapia coadjuvante a partir de 2002. Nesse modelo de treinamento, em uma mesma sessão, são realizados exercícios aeróbios e resistidos, sendo este indicado para melhorar a capacidade cardiovascular, reduzir os efeitos adversos como a resistência à insulina, dislipidemia e gordura visceral bem como aumento de massa livre de gordura (Roubenoff *et al.*, 1999; Robinson *et al.*, 2007; Vianna *et al.*, 2009). Além disso, recursos adicionais também foram utilizados na tentativa de maximizar os efeitos. Observa-se também, mais recentemente, a utilização de componentes como pioglitazona (Yarasheski *et al.*, 2011), associado ao exercício para combater as alterações metabólicas (figura 7). Dentre esses recursos, sobre tudo a

utilização de hormônios apresentou alguns efeitos colaterais não desejados, como sobrecarga hepática, mudança de humor, ansiedade, náuseas e atrofia testicular. Nenhum efeito indesejado foi relatado entre os estudos relacionado a prática de treinamento físico.

### **Prescrição de Treinamento Físico**

Os primeiros estudos na década de 90, realizados com pessoas vivendo com HIV/aids, preocupavam-se em demonstrar a segurança da prática de exercício físico para essa população (LaPerriere *et al.*, 1990; LaPerriere *et al.*, 1991). Para tanto, alguns autores, nesse período, empenharam-se em avaliar a resposta do exercício físico a partir de indicadores do sistema imunológico (figura 2), como os linfócitos T CD4+ e carga viral.

Embora nenhum dos estudos tenha demonstrado efeitos deletérios, não se deve descartar a importância de outros indicadores de resposta imune, como a resposta inflamatória, para, assim, garantir a segurança do exercício em intervenções agudas e crônicas. Por exemplo, o exercício agudo de alta intensidade eleva a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e diversas interleucinas inflamatórias podendo aumentar a suscetibilidade de infecções devido à imunossupressão, o que não é desejado para esses pacientes. Além disso, a produção exacerbada dessas substâncias, a longo prazo, está associada à ocorrência de doenças crônicas, tais como resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, doença aterosclerótica e diversos tipos de câncer (Handschin, Spiegelman, 2008).

Portanto, apesar de muitos avanços nesses últimos 30 anos de investigações, com diversos estudos ao longo desse período investigando respostas imunes, somente dois avaliaram resposta inflamatória (Lindgaard *et al.*, 2008; Dudgeon *et al.*, 2010); todos os outros se pautaram em investigações relacionadas somente aos linfócitos T CD4+, T CD8+ e à carga viral. Assim, muitas lacunas ainda se mantêm inalteradas e carecem de investigações nesse âmbito.

Em relação à prescrição, a maioria dos estudos adotou três sessões semanais de exercício em intensidade moderada e, apesar de nem sempre ser relatada, acredita-se que, de modo geral, os treinamentos tinham duração média de 60 minutos. Não se deve estender o tempo de sessão de trabalho, nesse caso, a fim de evitar uma possível imunossupressão aguda. Com base nesse argumento, Yahiaoui *et al.* (2012) sugerem ser importante que se evitem sessões de atividade física por mais de 90 minutos, especialmente para indivíduos

previamente imunocomprometidos. Além disso, estudos mostraram menor aderência dos sujeitos a programas de treinamento de alta intensidade (Perry *et al.*, 2002).

A adesão ao exercício por PVHA não foi relatada em todos os estudos, no entanto, entre aqueles que apresentaram esse controle, observou-se um comportamento muito diferente, com média de 17% de desistência, variando de 0 a 76%. Ao analisarmos individualmente ou por categoria de treinamento, verificou-se que os maiores índices de desistência estão em estudos que aplicaram apenas o treinamento físico aeróbio.

Essa é uma área pouco estudada em PVHA. Petróczi *et al.* (2010) relataram características psicológicas e étnicas como fatores influentes na aderência dos sujeitos a um programa de treinamento pré-estabelecido. Além disso, Ribeiro *et al.* (2013) estudaram barreiras pessoais à atividade física percebidas em PVHA e concluíram que as principais foram preguiça ou fadiga (fatores provavelmente relacionados aos efeitos colaterais da TARV), falta de companhia, lesão ou doença, falta de dinheiro e medo de lesões.

### **Treinamento Físico Resistido**

A maioria dos estudos com treinamento resistido utilizou intensidade moderada baseada no teste de 1RM, com séries múltiplas, utilizando pesos livres, máquinas e equipamentos isocinéticos e pneumáticos (quadro 2).

Tradicionalmente, no treinamento resistido, testes de repetições máximas (RM) são utilizados para prescrição e ajustes da sobrecarga, os quais basearam-se em percentuais do teste de 1RM bem como na percepção subjetiva de esforço (PSE), isolada ou associada ao desempenho dos indivíduos no treinamento. Acredita-se que a realização do teste de RM (1RM, 8RM, 12RM) seja a estratégia de menor eficiência devido à sua dificuldade de operacionalização e padronização, uma vez que, para ser preciso, necessita de sessões de familiarização (Seo *et al.*, 2012; Taylor, Fletcher, 2012). Por exemplo, com indivíduos sem experiência prévia, duas a três sessões de testes devem ser efetuadas previamente para avaliar com precisão a força máxima e não subestimar a capacidade individual (Ritti-Dias *et al.*, 2011).

Do ponto de vista prático, isso é quase impossível de ser realizado para os reajustes de carga necessários dentro da periodização do treinamento, pois essa padronização acabaria sobrepondo suas próprias sessões. Além disso, até o momento, nenhuma investigação foi efetivada para verificar se a prescrição com base no teste de 1RM pode super ou subestimar intensidade e volume. No entanto, evidências demonstram que, em atletas, a prescrição

tradicional baseada nesse teste pode, sim, super ou subestimar a carga de trabalho dos mesmos (Richens, Cleather, 2014).

Outra abordagem a esse respeito, encontrada nesses estudos fundamentou-se no desempenho dos sujeitos durante o treino e/ou na PSE durante a última série de cada exercício. Por exemplo, se for relatado uma PSE abaixo do esperado ou, se durante a última série de cada exercício, os indivíduos conseguirem executar o número de repetições acima do pré-estabelecido, na próxima sessão essa carga poderá ser aumentada. Essa estratégia é muito mais eficaz, pois é possível eliminar os testes periódicos e não comprometer o treinamento, como proposto por Rodrigues e Rocha (1985). Além disso, os indivíduos não são expostos a testes máximos regularmente.

### **Treinamento Físico Aeróbio**

Os estudos com a utilização de exercício aeróbio apresentaram ampla variação em relação à duração das sessões, de 20 a 90 minutos de exercício contínuo ou intervalado, variando de 40 a 80% da  $FC_{máx}$ , 50 a 80% de  $FC_{rep}$  ou 50 a 85% do  $VO_{2máx}$ . Tradicionalmente, existem muitas formas de prescrição baseadas em testes de esforço, como por limiares metabólicos, limiar aeróbio ou o anaeróbio e por percentuais do  $VO_{2máx}$  ou da  $FC_{máx}$ . A análise de alguns desses parâmetros requer que sejam realizadas três ou quatro visitas de cada indivíduo ao laboratório, além de submetê-los a testes máximos. Provavelmente, por essa razão, os mesmos não foram populares entre os estudos aqui apresentados.

Nessa revisão, foi observado que o exercício aeróbio foi prescrito, geralmente, pelo  $VO_{2máx}$  ou por equações preditivas da FC. No entanto, a maior parte dos estudos determinados por equações de predição da FC utilizou a equação da  $FC_{máx}$  prevista para a idade ( $220 - a$  idade), sendo esta atribuída à referência de “Karvonen, Kentala e Mustala (1957)”. Contudo, Robergs e Landwehr (2002) afirmaram que esta não apresenta bases científicas e que o próprio Karvonen declarou nunca tê-la publicado. Além disso, Robergs e Landweh (2002) declararam que não existem métodos de estimativa da  $FC_{máx}$  aceitáveis, porque todos apresentam erros de previsão e não consideram possíveis adaptações ao treinamento.

Em relação ao  $VO_{2máx}$ , a dificuldade encontrada no reajuste deriva-se da necessidade de sua reavaliação, aumentando linearmente ao longo das sessões de treinamento. Quando essa possibilidade não é alternativa plausível, sugere-se a adoção da  $FC_{máx}$ , obtida

durante teste progressivo, a fim de utilizar seus percentuais para prescrição ao longo das sessões, porque em geral ela não se modifica após um programa de treinamento, enquanto a FCrep, em exercícios submáximos, geralmente diminuem (Sloan *et al.*, 2009; Billat *et al.*, 1999) como consequência da melhoria na economia de corrida (Nummela *et al.*, 2010). Dessa forma, para manter a intensidade prescrita inicialmente, o sujeito deve aumentar a intensidade do treino, alterando a velocidade ou a potência no movimento adotado

### **Treinamento Físico Combinado**

Outra modalidade investigada foi o modelo combinado, o qual integra, em um mesmo programa, os treinamentos resistido e aeróbio, sendo realizados no mesmo dia, ou em dias distintos (Coffey, Hawley, *et al.*, 2013). Nos últimos anos, na tentativa de combater os efeitos adversos da TARV em PVHA, tal atividade tem se popularizado, uma vez que, por meio desse modelo, o indivíduo conseguiria se beneficiar de suas vantagens.

Com relação à sua prescrição, são observados os mesmos problemas já mencionados referentes aos treinamentos aeróbio e resistido. Considerando as limitações descritas, é necessário adotar os mesmos cuidados em relação à intensidade, resistência e progressão de cargas já discutidas nesse documento. Outro fator que gera discussão na literatura é a ordem de realização dos exercícios. Em geral, os autores não estabeleceram ou não descreveram a ordem de realização em seus programas de treinamento, ou seja, se foi realizado primeiro o treinamento aeróbio ou primeiro o treinamento anaeróbio. Alguns autores demonstram que, em atletas, a ordem pode interferir nas adaptações e no desempenho (Chtara *et al.*, 2005), ao passo que outros mostram que não há diferença (McGawley *et al.*, 2013). Tal investigação não foi realizada em populações como a do presente estudo, o que dificulta essa discussão, talvez por isso não se observou tendências sobre a ordem dentre os estudos dessa revisão.

### **Limitações**

A literatura tem reportado muitos efeitos benéficos advindos do exercício em PVHA. É importante deixar claro que essa revisão não teve como objetivo verificar qual tipo de prescrição proporciona maiores vantagens, por ser tarefa extremamente complexa. Além disso, cada população soropositiva apresenta suas particularidades, cuidados, medicamentos e intervenções, e já existem revisões sistemáticas que, apesar dessas limitações, trataram com maior profundidade esses efeitos e benefícios proporcionados em geral pelo exercício (O'Brien *et al.*, 2016; Kelly *et al.*, 2013; Gomes *et al.*, 2013).

A presente revisão de literatura analisou, historicamente, a prescrição de treinamento físico direcionada à população específica de soropositivo para HIV, no entanto, os argumentos usados baseiam-se em modelos de exercícios para população em geral devido à ausência de evidências e discussões de estudos abordando a prescrição de exercícios para essa população em específico.

Outro fator limitante é a condição do paciente. Coerentemente, havia critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos para participarem dos treinamentos, limitando aparentemente as intervenções para pessoas com comorbidades ou doenças oportunistas graves. Portanto, para a aplicação dessas estratégias, na prática real, os pacientes nem sempre apresentarão as mesmas condições encontradas nos estudos. Assim, cada doença associada e/ou disfunção deve ser levada em consideração na tomada de decisão para uma prescrição de treinamento segura.

### **Considerações Finais**

Diferentes estratégias para a prescrição de exercícios foram investigadas ao longo da história com resultados efetivos na melhoria da saúde das PVHA. No entanto, nos últimos 10 anos, as estratégias mais populares são o treinamento combinado e o treinamento resistido isoladamente.

Com base nas experiências observadas cronologicamente no presente estudo, observou-se que as PVHA apresentam suas características e individualidades, e os modelos de treinamento foram, ao longo da história, adequando-se de acordo com a condição e necessidade do paciente que apresenta características completamente distintas, tais como o *wasting* ou redução da DMO (tratados predominantemente com treinamento resistido e, em alguns casos, com recursos ergogênicos), a lipodistrofia, dislipidemias (combatidas pelo treinamento aeróbio e, mais recentemente com o combinado) ou que ainda não manifesta nenhuma dessas alterações morfológicas e metabólicas. Assim, recomendações de modelos e prescrições únicas de exercício tornam-se limitadas.

Além disso, muitos estudos relataram a falta de adesão ao programa de treinamento proposto. O modelo de exercício menos aderido foi o aeróbio. Com isso, outro ponto importante seria estabelecer e proporcionar opções de exercícios prazerosos com intensidades moderadas para que seja possível uma maior adesão e, conseqüentemente, maior efeito.

## REFERÊNCIAS

Agin D, Gallagher D, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN, Kotler DP. Effects of whey protein and resistance exercise on body cell mass, muscle strength, and quality of life in women with HIV. *AIDS*. 2001;15(18):2431–40.

Anandh V, D'Sa IP, Alagesan J, Rajendran K. Effect of progressive resistance training on functional capacity, quality of life and cd4 count in people with HIV/AIDS. *Int J Physiother Res*. 2014;2(4):626-30.

Aweto HA, Aiyegbusi AI, Ugonabo AJ, et al. Effects of Aerobic Exercise on the Pulmonary Functions, Respiratory Symptoms and Psychological Status of People Living With HIV. *J Res Health Sci*. 2016;16(1):17-21.

Baigis J, Korniewicz DM, Chase G, et al. Effectiveness of a Home-Based Exercise Intervention For HIV-Infected Adults: A Randomized Trial. *J Assoc Nurses AIDS care*. 2002;13(2):33–45.

Bessa A, Lopez JC, DI Masi F, et al. Lymphocyte CD4+ cell count, strength improvements, heart rate and body composition of HIV-positive patients during a 3-month strength training program. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016, ahead print.

Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M, et al. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA*. 2000;283(6):763–770.

Billat V, Flechet B, Petit B, et al. Interval training at VO<sub>2</sub>max: effects on aerobic performance and overtraining markers. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(1):156–163.

Brito CJ, Mendes EL, Ferreira AP, et al. Impacto do treinamento resistido na força e hipertrofia muscular em HIV-soropositivos. *Motriz*. 2013;19(2):313-24.

Birk TJ, MacArthur RD, Lipton LM, et al. Aerobic exercise training fails to lower hypertriglyceridemia levels in persons with advanced HIV-1 infection. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2002;13(6):20–24.

Birk TJ, McGrady A, MacArthur RD, et al. The effects of massage therapy alone and in combination with other complementary therapies on immune system measures and quality of life in human immunodeficiency virus. *J Altern Complement Med.* 2000;6(5):405–14.

Chtara, M., et al. Effects of intra-session concurrent endurance and strength training sequence on aerobic performance and capacity. *Br J Sports Med.* 2005;39(8):555-560.

Coffey VG, Hawley JA. The molecular bases of training adaptation. *Sports Med.* 2007;37(9):737-763.

Dolan SE, Frontera W, Librizzi J, et al. Effects of a supervised home-based aerobic and progressive resistance training regimen in women infected with human immunodeficiency virus: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2006;166(11):1225–1231.

Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT, et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS.* 2004;18(3):465–473.

Driscoll SD. Differential Effects of Metformin and Exercise on Muscle Adiposity and Metabolic Indices in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2171–2178.

Dudgeon WD, Phillips KD, Durstine JL, et al. Individual exercise session alter circulating hormones and cytokines in HIV-infected men. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010;35(4):560-568.

Dudgeon, WD, Jagers JR, Phillips KD, et al. Moderate-intensity exercise improves body composition and improves physiological markers of stress in HIV-infected men. *ISRN AIDS*;2012 (2012).

Engelson ES, Agin D, Kenya S, et al. Body composition and metabolic effects of a diet and exercise weight loss regimen on obese, HIV-infected women. *Metabolism.* 2006;55(10):1327–1336.

Faigenbaum AD, Kraemer W, Cahill B, et al. Youth resistance training: position statement paper and literature review: Position Statement. *Strength Cond J.* 1996;18(6):62-76.

Fairfield WP, Treat M, Rosenthal DI, et al. Effects of testosterone and exercise on muscle leanness in eugonadal men with AIDS wasting. *J Appl Physiol.* 2001;90(6):2166–2171.

Farinatti PT, Borges JP, Gomes RD, et al. Effects of a supervised exercise program on the physical fitness and immunological function of HIV-infected patients. *J Sport Med Phys Fit.* 2010;50(4):511–518.

Fillipas S, Oldmeadow LB, Bailey MJ, et al. A six-month, supervised, aerobic and resistance exercise program improves self-efficacy in people with human immunodeficiency virus: A randomised controlled trial. *Aust J Physiother.* 2006;52(3):185–190.

Garcia A, Fraga GA, Vieira RC, et al. Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. *J Sports Sci.* 2013;32(8):1–8.

Gleeson, M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol.* 2007;103(2):693–699.

Gomes Neto M, Ogalha C, Andrade AM, Brites C. A systematic review of effects of concurrent strength and endurance training on the health-related quality of life and cardiopulmonary status in patients with HIV/AIDS. *Biomed Res Int.* 2013;(2013):1-8.

Gomes RD, Borges JP, Lima DB, Farinatti PT. Effects of physical exercise in the perception of life satisfaction and immunological function in HIV-infected patients: Non-randomized clinical trial. *Rev Bras Fisioter.* 2010;14(5):390–395.

Grinspoon S, Corcoran C, Parlman K, et al. Effects of testosterone and progressive resistance training in eugonadal men with AIDS wasting. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133(5):348–355

Hand GA, Phillips KD, Dudgeon WD, et al. Moderate intensity exercise training reverses functional aerobic impairment in HIV-infected individuals. *AIDS Care.* 2008;20(9):1066–1074.

Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008;454(7203):463–9.

Jaque SV, Schroeder ET, Azen SP, et al. Magnitude and Timing of Regional Body Composition Changes During Anabolic Therapies in HIV-Positive Men. *Clinical Exerc Physiol.* 2002;4(1):50–9.

Jones SP, Doran DA, Leatt PB, et al. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15(15):2049–2051.

Kelly OB, Stephanie N, Marie TA, Richard G. Aerobic exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):1–19.

Lagathu C, Bastard J-P, Auclair M, et al. Antiretroviral drugs with adverse effects on adipocyte lipid metabolism and survival alter the expression and secretion of proinflammatory cytokines and adiponectin in vitro. *Antivir Ther*. 2004;9(6):911–20.

LaPerriere A, Fletcher MA, Antoni MH, et al. Aerobic exercise training in an AIDS risk group. *Int J Sports Med*. 1991;12(Suppl 1):S53–S57.

LaPerriere AR, Antoni MH, Schneiderman N, et al. Exercise intervention attenuates emotional distress and natural killer cell decrements following notification of positive serologic status for HIV-1. *Biofeedback Self Regul*. 1990;15(3):229–242.

Lazarotto, AR, Bazzo KO. Treinamento concorrente na imunidade e aptidão física de pacientes HIV/AIDS. *Rev Bras Med do Esporte*. 2016;22(2), 153-156.

Lihn AS, Richelsen B, Pedersen SB, et al. Increased expression of TNF-alpha, IL-6, and IL-8 in HALS: implications for reduced adiponectin expression and plasma levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(5):E1072–80.

Lindgaard B, Hansen T, Hvid T, et al. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3860–3869.

Lox CL, McAuley E, Tucker RS. Aerobic and resistance exercise training effects on body composition, muscular strength, and cardiovascular fitness in an HIV-1 population. *Int J Behav Med*. 1996;3(1):55–69.

Lox CL, McAuley E, Tucker RS. Exercise as an intervention for enhancing subjective well-being in an HIV-I population. *J Sport Exerc Psychol*. 1995;17:345–362.

Lox CL, McAuley E, Tucker RS. Physical Training Effects on Acute Exercise-induced Feeling States in HIV- 1-positive Individuals. *J Heal Psychol*. 1996;1(2):235–240.

- MacArthur RD, Levine SD, Birk TJ. Supervised exercise training improves cardiopulmonary fitness in HIV-infected persons. *Med Sci Sport Exerc.* 1993;25(6):684–688.
- McGawley K, Andersson PI. The order of concurrent training does not affect soccer-related performance adaptations. *Int J Sports Med.* 2013;34(11): 983-990.
- Maduagwu, SM, Kaidal A, Gashau W, et al. Effect of Aerobic Exercise on CD4 Cell Count and Lipid Profile of HIV Infected Persons in North Eastern Nigeria. *J AIDS Clin Res.* 2015;6(508):2.
- Medeiros DCD, Silva CGS, Souza HAGD, et al. Efeitos do treinamento concorrente e aconselhamento dietético na lipodistrofia e sua repercussão na adesão ao tratamento do HIV/aids: um relato de caso. *Sci. Med.* 2014;24(1).
- Mendes EL, Andaki A, Santos APR, et al. Treinamento físico para indivíduos hiv positivo submetidos à HAART : efeitos sobre parâmetros antropométricos e funcionais. *Rev Bras Med do Esporte.* 2013;19(1):16–21.
- Mendes EL, Ribeiro AC, Brito CJ, et al. Beneficial effects of physical activity in an HIV-infected woman with lipodystrophy: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5(1):430.
- Mesquita Soares TC, Galvao DE, Souza HA, et al. Morphology and biochemical markers of people living with HIV/AIDS undergoing a resistance exercise program: clinical series. *J Sport Med Phys Fit.* 2011;51(3):462–466.
- Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999;13(14):1933–42.
- Mutimura E, Crowther NJ, Cade TW, et al. Exercise training reduces central adiposity and improves metabolic indices in HAART-treated HIV-positive subjects in Rwanda: a randomized controlled trial. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24(1):15–23.
- Mutimura E, Stewart A, Crowther NJ, et al. The effects of exercise training on quality of life in HAART-treated HIV-positive Rwandan subjects with body fat redistribution. *Qual Life Res.* 2008;17(3):377–385.
- Nahlen B, Chu S, Nwanyanwu O, et al. HIV wasting syndrome in the United States. *AIDS.* 1993;7(2):183–8.

Neidig JL, Smith BA, Brashers DE. Aerobic Exercise Training for Depressive Symptom Management in Adults Living With HIV Infection. *J Assoc Nurses AIDS care*. 2003;14(2):30–40.

Nolan D, Mallal S. Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms. *Antivir Ther*. 2004;9(6):849–63.

Nummela A, Hynynen E, Kaikkonen P, et al. Endurance performance and nocturnal HRV indices. *Int J Sports Med*. 2010;31(3):154–159.

O' Brien K, Nixon S, Am T, et al. Aerobic exercise interventions for adults living with HIV/AIDS (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):1–72.

Perna FM, LaPerriere A, Klimas N, et al. Cardiopulmonary and CD4 cell changes in response to exercise training in early symptomatic HIV infection. *Med Sci Sport Exerc*. 1999;31(7):973–979.

Perry B, Michael G, Anton S, et al. Adherence to exercise prescriptions: Effects of prescribing moderate versus higher levels of intensity and frequency. *Heal Psychol*. 2002;21(5):452–458.

Petróczi A, Hawkins K, Jones G, Naughton DP. HIV Patient Characteristics that Affect Adherence to Exercise Programmes: An Observational Study. *Open AIDS J*. 2010;4(0):148–55.

Rafael E, Guariglia DA, Okuno NM et al. Effects Of 16 Weeks Of Concurrent Training On Resting Heart Rate Variability And Cardiorespiratory Fitness In People Living With Hiv/Aids Using Antiretroviral Therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Strength Cond Res*. 2016; ahead print.

Ratamess NA, Alvar BA, Evetoch TK, et al. Progression models in resistance training for healthy adults [ACSM position stand]. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(3):687-708.

Rodrigues CEC, Rocha PECP. *Musculação: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Sprint, 1985

Ribeiro ARA, Guariglia DA, Pupulin ART et al. Personal barriers to physical activity perceived by patients with AIDS. *Rev Educ Física/UEM*. 2013;24(1):93–101.

Richens B, Cleather DJ. The relationship between the number of repetitions performed at given intensities is different in endurance and strength trained athletes. *Biol Sport*. 2014;31(2):157–161.

Rigsby LW, Dishman RK, Jackson AW, et al. Effects of exercise training on men seropositive for the human immunodeficiency virus-1. *Med Sci Sport Exerc*. 1992;24(1):6–12.

Ritti-Dias R, Avelar A, Salvador E, et al. Influence of previous experience on resistance training on reliability of one-repetition maximum test. *J Strength Cond Res*. 2011;25(5):1418–1422.

Robergs RA, Landwehr R. The surprising history of the “ $hr_{max}=220-age$ ” equation. *J Exerc Physiol online*. 2002;1971(1):1–10.

Robinson FP, Quinn LT, Rimmer JH. Effects of High-Intensity Endurance and Resistance Exercise on HIV Metabolic Abnormalities : A Pilot Study. *Biol Res Nurs*. 2007;8(3):177–185.

Rojas R, Schlicht W, Hautzinger M. Effects of Exercise Training on Quality of Life , Psychological Well-Being , Immune Status , and Cardiopulmonary Fitness in an HIV-1 Positive Population. *Popul English Ed*. 2003;25(4):440–455.

Roubenoff R, McDermott A, Weiss L, et al. Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. *AIDS*. 1999;13(2):231–239.

Roubenoff R, Schmitz H, Bairos L, et al. Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise: case report and proof of principle. *Clin Infect Dis*. 2002;34(3):390–393.

Roubenoff R, Weiss L, McDermott A, et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. *AIDS*. 1999;13(11):1373–1375.

Roubenoff R, Wilson IB. Effect of resistance training on self-reported physical functioning in HIV infection. *Med Sci Sport Exerc*. 2001;33(11):1811–1817.

Sakkas GK, Mulligan K, Dasilva M, et al. Creatine fails to augment the benefits from resistance training in patients with HIV infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2009;4(2):e4605.

Santos WR, Santos WR, Paes PP, et al. Impact of Strength Training on Bone Mineral Density in Patients Infected With HIV Exhibiting Lipodystrophy. *J Strength Cond Res*. 2015;29(12):3466-3471.

Sattler FR, Jaque S V, Schroeder ET, et al. Effects of pharmacological doses of nandrolone decanoate and progressive resistance training in immunodeficient patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(4):1268–1276.

Sattler FR, Schroeder ET, Dube MP, et al. Metabolic effects of nandrolone decanoate and resistance training in men with HIV. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(6):E1214–22.

Schlenzig C, Jäger H, Rieder H. Influence of supervised physical exercise on the cellular immune system and the psychological situation in HIV-infected males. *Dtsch Z Sportmed*. 1990;41(5):156–60.

Schoroeder ET, Jaque SV, Hawkins SA, et al. Regional DXA in assessment of muscle adaptations to anabolic stimuli. *Clin Exerc Physiol*. 2001;3(4):199–206.

Seo DI, Kim E, Fahs CA, et al. Reliability of the one-repetition maximum test based on muscle group and gender. *J Sports Sci Med*. 2012;11(2):221–5.

Shevitz AH, Wilson IB, McDermott AY, et al. A comparison of the clinical and cost-effectiveness of 3 intervention strategies for AIDS wasting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(4):399–406.

Sloan RP, Shapiro PA, DeMeersman RE, et al. The effect of aerobic training and cardiac autonomic regulation in young adults. *Am J Public Health*. 2009;99(5):921–8.

Smith BA, Neidig JL, Nickel JT, et al. Aerobic exercise: effects on parameters related to fatigue, dyspnea, weight and body composition in HIV-infected adults. *AIDS*. 2001;15(6):693–701.

Spence DW, Galantino ML, Mossberg KA, et al. Progressive resistance exercise: effect on muscle function and anthropometry of a select AIDS population. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990;71(9):644–648.

Strawford A, Barbieri T, Van Loan M, et al. Resistance exercise and supraphysiologic androgen therapy in eugonadal men with HIV-related weight loss. *JAMA*. 1999;281(14):1282–1290.

Stringer WW, Berezovskaya M, O'Brien WA, et al. The effect of exercise training on aerobic fitness, immune indices, and quality of life in HIV+ patients. *Med Sci Sport Exerc*. 1998;30(1):11–16

Taylor J, Fletcher J. Reliability of the 8-repetition maximum test in men and women. *J Sci Med Sport*. 2012;15(1):69–73.

Terry L, Sprinz E, Ribeiro JP. Moderate and high intensity exercise training in HIV-1 seropositive individuals: a randomized trial. *Int J Sport Med*. 1999;20(2):142–146.

Terry L, Sprinz E, Stein R, et al. Exercise training in HIV-1-infected individuals with dyslipidemia and lipodystrophy. *Med Sci Sport Exerc*. 2006;38(3):411–417.

Thoni GJ, Fedou C, Brun JF, et al. Reduction of fat accumulation and lipid disorders by individualized light aerobic training in human immunodeficiency virus infected patients with lipodystrophy and/or dyslipidemia. *Diabetes Metab*. 2002;28(5):397–404.

Trombeta JC, Junior RC, Fernandes TA et al. Parâmetros bioquímicos e cinética de lactato sanguíneo de sujeitos HIV+ submetidos ao treinamento físico combinado. *Rev Bras Ed Fís e Esporte*. 2015; 29(4):519-534.

Vianna MVA, Seixas-da-Silva IA, Gomes ALM, et al. Effect of exercise training on the lipid profiles of HIV+ women with dyslipidemia under HAART. *Rev SOCERJ*. 2009;22(4):225–229.

Yahiaoui A, McGough EL, Voss JG. Development of Evidence-Based Exercise Recommendations for Older HIV-Infected Patients. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2012;23(3):204–219.

Yarasheski KE, Cade WT, Overton ET, et al. Exercise training augments the peripheral insulin-sensitizing effects of pioglitazone in HIV-infected adults with insulin resistance and central adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300(1):E243–51.

Yasheski KE, Tebas P, Stanerson B, et al. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. *J Appl Physiol.* 2001;90(1):133–138.

Zanetti HR, Cruz LG, Lourenco CL, et al. Nonlinear Resistance Training Enhances the Lipid Profile and Reduces Inflammation Marker in People Living With HIV: A Randomized Clinical Trial. *J Phys Act Health.* 2016; ahead print.

Zanetti H, Lourenço C, Cruz L, et al. Resistance training improves quality of life in people with HIV: a randomized clinical trial. *Rev Bras Ativid Fís & Saúde.* 2016;21(1), 94-101

Quadro2. Descrição dos estudos com treinamento aeróbio em pessoas vivendo com HIV/aids dos estudos publicados entre 1990 e 2016.

Autor e ano	Duração	Amostra	Treinamento	Reajuste de cargas	Desistências
1 - Schlenzig et al, 1990	8 sem.	(n=28) AEG=15; CG=13	2x/sem.; sem.1 a 4: 3-4 min; sem.5 a 8: 6-8 min	1-2 min foi aumentado a cada 2 sessão de treinamento	
2 - LaPerriere <i>et al.</i> , 1990	5 sem.	(n=50) SNEG=20; AEG=10; SNCG=13; CG=7	3x/sem.; 45 min intervalado: 3 min a 80% FCmáx; 2 min a 60-79% FCmáx predita para a idade (bicicleta)	-----	
3 - LaPerriere <i>et al.</i> , 1991	10 sem.	(n=39) SNEG=12; AEG=10; SNCG=11; CG=6	3x/sem.; 45 min intervalado: 2 min a <70% FCmáx; 3 min a 70-80% FCmáx predito para a idade (bicicleta)	-----	
4 - McArthur <i>et al.</i> , 1993	24 sem.	(n=25) HEG=3; LEG=3	3x/sem.; sem 1 a 8: 250 Kcal; sem.9 a 16: 350 Kcal; sem. 17 a 24: 450 Kcal. Baixa intensidade: 4 x 10 min; 50-60% VO <sub>2</sub> max; Alta intensidade: 6 x 4 min; 75-85% VO <sub>2</sub> max; (caminhada, corrida, e bicicleta)	-----	9
5 - Lox <i>et al.</i> , 1995	12 sem.	(n=34) CG=10; AEG=11; REG=12	3x/sem.; 24 min; 50-80% FCres (bicicleta)	-----	
6 - Lox <i>et al.</i> , 1996	12 sem.	(n=34) CG=10; AEG=11; REG=12	3x/sem.; 24 min; 50-80% FCres (bicicleta)	-----	
7 - Lox <i>et al.</i> , 1996	12 sem.	(n=23) AEG=11; REG=12	3x/sem.; 24 min: 50-80% FCres (bicicleta)	-----	0
8 - Stringer <i>et al.</i> , 1998	6 sem.	(n=34) MEG; HEG; CG	3x/sem: Grupo moderado: 60 min a 80% do Limiar de Lactato; Grupo intenso: 30-40 min; 50% de diferença entre Limiar de Lactato e VO <sub>2</sub> máx (bicicleta)	-----	8
9 - Terry <i>et al.</i> , 1999	12 sem.	(n=31) MEG; HEG	3x/sem.; 30 min: 6 corridas de 5 min; 1 min recuperação entre as corridas; Grupo Moderado: 55-60% FCmáx (caminhada);	-----	10

Grupo Alta intensidade: 75-85% FCmáx (corrida)						
10 - Perna <i>et al.</i> , 1999	12 sem.	(n=43) AEG; CG	3x/sem.; 45 min: 9 corridas de 3 min: 70-80% FCmáx com 2 min de recuperação passiva entre as séries (bicicleta)	-----		25
11 - Birk <i>et al.</i> , 2000	12 sem.	(n=42) MG; EMG; SMMG; CG	2x/sem.; sem.1-2: 20 min a 60-70% FCmáx; sem.6-12: 45 min a 60-70% FCmáx (caminhada, bicicleta, <i>step</i> simulador de remo)	-----		11
12 - Smith <i>et al.</i> , 2001	12 sem.	(n=60) AEG=30; CG=30	3x/sem.; 30 min a 60-80% VO <sub>2</sub> máx (caminhada, corrida e bicicleta)	-----		11
13 - Baigis <i>et al.</i> , 2002	15 sem.	(n=99) AEG=52; CG=47	3x/sem.; 20 min a 75-85% FCmáx (simulador de esqui)	-----		16
14 - Birk <i>et al.</i> , 2002	54 sem.	(n=6) AEG=6	3x/sem.; 40 min a 60-70% VO <sub>2</sub> máx (caminhada, bicicleta, <i>step</i> , e simulador de remo)	-----		1
15 - Thoni <i>et al.</i> , 2002	16 sem.	(n=19) AEG=19	2x/sem.; 45 min FC <sub>limiar ventilatório</sub> (bicicleta)	-----		-
16 - Neidig <i>et al.</i> , 2003	12 sem.	(n=60) AEG=30; CG=30	3x/sem.; 30 min; 60-80% VO <sub>2</sub> máx (esteira, bicicleta e caminhada)	-----		-
17 - Terry <i>et al.</i> , 2006	12 sem.	(n=42) DG=15; DEG=15	3x/sem.; 30 min; 70-85% FCmáx (corrida)	-----		12
18 - Lindegaard <i>et al.</i> , 2008	16 sem.	(n=20) AEG=10; REG=10	3x/sem.; 35 min; sem. 1-8: 65% VO <sub>2</sub> máx; sem. 9-16: 75% VO <sub>2</sub> max (treinamento intervalado)	-----		2
19 - Mutimura <i>et al.</i> , 2008	24sem.	(n=200) LIEG=50; LICG=50; NLCG=50; SNCG=50	3x/sem., 90 min; sem.1-3: 45% FCmáx; sem. 4-9: 60% FCmáx; sem. 10-24: 75% FCmáx; (corrida, <i>step</i> , alongamento, estabilização lombar e abdominal)	-----		13
20 - Mutimura <i>et al.</i> , 2008	24 sem.	(n=100) LICG=50; LIEG=50	3x/sem., 90 min; sem.1-3: 45% FCmáx; sem. 4-9: 60% FCmáx; sem.10-24: 75% FCmáx; (corrida, <i>step</i> , alongamento, estabilização lombar e abdominal)	-----		3
21 - Maduagwu <i>et al.</i> , 2015	12 meses	(n=81) AEG=41 CG=41	3x/sem., 40 min; 1-2º meses: 50%FCres; 3-4º meses: 55% FCres; 5-6º meses 60%FCres; 7-8º meses 65%FCres; 9-10º meses 70%FCres; 11 e 12º meses: 75%FCres;(esteira	Pré-determinado		18

ergométrica)						
22 - Aweto <i>et al.</i> , 2016	6 sem.	(n=40) AEG=20 CG=20	3x/sem., 30 min; 50%FCres com incremento diário de 5wattz por semana(bicicleta ergométrica)	Pré- determinado	7	

Grupos: grupo de exercício aeróbio (AEG); grupo de exercício resistido (REG); grupo controle (CG); grupo soronegativo (SNEG); grupo controle soronegativo (SNCG); grupo de alta intensidade (HEG); grupo de baixa intensidade (LEG); grupo de moderada intensidade (MEG); grupo massagem (MG); grupo exercício e massagem (EMG); grupo controle de estresse e massagem (SMMG); grupo dieta (DG); grupo dieta e exercício (DEG); grupo exercício lipodistrofia (LIEG); grupo controle lipodistrofia (LICG); grupo controle sem lipodistrofia (NLICG); grupo exercício sem lipodistrofia (NLIEG); LT: limiar de lactato

Quadro3. Descrição dos estudos com treinamento resistido em pessoas vivendo com HIV/aids dos estudos publicados entre 1990 e 2016.

<b>Autor e ano</b>	<b>Duração</b>	<b>Amostra</b>	<b>Treinamento</b>	<b>Reajuste de cargas</b>	<b>Desist.</b>
1 - Spence <i>et al.</i> , 1990	6 sem.	(n= 24) CG = 12; REG = 12	3x/sem.; sobrecarga uniforme, 1 x 15 rep evoluindo para 3 x 10 rep;	Sobrecarga aumentado progressivamente de 1x15 rep (unidade 1) a 3 x 10 rep (unidade 6)	-
2 - Lox <i>et al.</i> , 1995	12 sem.	(n= 34) CG= 10; AEG=11; REG= 12	3x/sem.; 3 x 10 rep; 60% 1RM (3 exercício)	O número de repetições foi aumentado até se atingir 3 x 10 rep. Após essa etapa a carga então era aumentada.	1
3 - Lox <i>et al.</i> , 1996	12 sem.	(n= 34) CG= 10; AEG= 11; REG= 12	3x/sem.; 3 x 10 rep; 60% 1RM (8 exercício)	5 a 10 lbs foi aumentada quando os indivíduos conseguissem realizar 3 x 10 rep	1
4 - Lox <i>et al.</i> , 1996	12 sem.	(n= 23) AEG= 11; REG= 12	3x/sem.; 3 x 10 rep; 60% 1RM(3 exercício)	O número de repetições foi aumentado até se atingir 3 x 10 rep. Após essa etapa a carga então era aumentada.	-
5 - Roubenoff <i>et al.</i> , 1999	16 sem.	(n= 25) REG=25	Primeiras 8 sem. 3x/sem.; 3 x 8 rep; 50-80% 1RM (4 exercício) Após 8 sem.: Atividades auto selecionadas	1RM foi determinado a cada 2 sem.e 12 lbs foi aumentado quando PSE< 16	4
6 - Sattler <i>et al.</i> , 1999	12 sem.	(n= 33) NDG= 15; ENDG= 15	3x/sem.; aquecimento: 1 x 5-8 rep 50% 1RM; 3 x 8 rep 70-80% 1RM (última série até a exaustão) 2 min. recuperação entre séries (9 exercício)	1RM foi determinado a cada 2 sem.	3
7 - Strawford <i>et al.</i> , 1999	8 sem.	(n= 24) TEG= 11; OTEG= 11	3x/sem.; 3 x 10 rep; 80% 1RM (9 exercício)	1RM foi determinado na sem. 4	7
8 - Bhasin <i>et al.</i> , 2000	16 sem.	(n= 61) PG= 14; TG= 17; PEG= 15; TEG= 15	3x/sem.; sem. 1-4: 3 x 12-15 rep a 60% 1RM; sem. 5-10: 4 x 4-6 rep a 90% 1RM, 80% 1RM ou 70% 1RM; sem. 11-16: 5 x 4-6 rep com a carga elevando de 7% a 12%.	-----	12

9 - Agin <i>et al.</i> , 2001	14 sem.	(n= 30) PRG = 10; EG = 10; PREG = 10	3x/sem.; 3 x 8-10 rep; sem. 1: 50% 1RM; sem. 2-14: 75% 1RM (10 exercícios).	1RM foi determinado na sem. 13 e 20. 2.5 lbs foi aumentada quando realizado 10 rep sem percepção de fadiga.	-
10- Roubenoff, <i>et al.</i> , 2001	16 sem.	(n= 25) WEG= 6; NWEW= 19	Primeiras 8 sem. 3x/sem.; 3 x 8 rep; 50-80% 1RM (4 exercícios) Final 8 sem.: Atividades auto selecionadas.	1RM foi determinado a cada 2 sem.e 12 lbs foi aumentadacom aPSE< 16	4
11- Yarasheski <i>et al.</i> , 2001	16 sem.	(n= 18) REG=18	4x/sem.; sessões iniciais: 2-3 x 10 rep a 50-60% 1RM, até chegar: 3-4 x 5-8 rep a 75-85% 1RM (7 exercícios).	-----	-
12 - Schroeder <i>et al.</i> , 2001	12 sem.	(n= 30) NDG; ENDG	3x/sem.; 3 x 8 rep a 80% 1RM; 2 min recuperação (5 exercícios).	1RM foi determinado a cada 2 sem.e 5% da carga foi aumentado quando realizada 10 rep.	7
13 - Jaque <i>et al.</i> , 2002	12 sem.	(n= 30) NDG= 15; ENDG= 15	3x/sem.; aquecimento: 1 x 5-8 rep a 50% 1RM; 2 x 8 rep a 70-80% 1RM e 3ª série até a falha; 2 min recuperação (5 exercícios)	1RM foi determinado a cada 2 sem. (mantido a 80% of 1RM)	-
14 - Sattler <i>et al.</i> , 2002	12 sem.	(n= 33) NDG; ENDG	3x/sem.; aquecimento: 1 x 5-8 rep a 50% 1RM; 3 x 8 reps a 70-80% 1RM (última série até a exaustão) 2 min recuperação entre séries (9 exercícios)	1RM foi determinado a cada 2 sem.	3
15 - Shevitz <i>et al.</i> , 2005	12 sem.	(n= 50) PG= 18; OG=16; NEG=16	3x/sem.; 3 x 8 rep a 80% 1RM (5 exercício)	1RM foi determinado na sessão 13 e 25.	3
16 - Lindegaard <i>et al.</i> , 2008	16 sem.	(n= 20) AEG= 10; REG=10	3x/sem.; 5 min; 3-4 x 8-12 rep a 50-80% 1 RM (8 exercícios)	-----	2

17 - Sakkas, <i>et al.</i> , 2009	12 sem.	(n= 43) CEG=21; PEG=22	3x/sem.; 4 x 8 rep a 80% 1RM (9 exercícios)	1RM foi determinado a cada 2 sem.	9
18 - Mesquita <i>et al.</i> , 2011	16 sem.	(n=2)	3x/sem.; 2-3 x 15 rep.Sobrecarga determinada pela PSE (7 exercícios)	-----	-
19 - Brito, <i>et al.</i> , 2013	24 sem.	(n=45) REG=23; CG=22	3x/sem; 3x 8-10 rep. Intensidade de 60% 1RM (7 exercícios)	Alterada de acordo com a progressão do participante	-
20 - Anandh <i>et al.</i> , 2014	12 sem.	(n=24) REG=12; CG=12	3x/sem; 1h seguindo o Protocolo DeLorme (9 exercícios)	Reajuste Semanal baseado em 10RM	5
21 - Santos <i>et al.</i> , 2015	12 sem.	(n=32)	3x/sem; 3 fases: 1ª) 6 sessões com 3 x 15 rep. Com intervalos de 60 segundos entre os exercícios. Intensidade Borg de 11-13; 2ª) 6 sessões com 3 x 15 rep. Com intervalos de 60 segundos entre os exercícios. Intensidade 40 a 50% 1RM; 3ª) 24 sessões com 3 X 8 rep. Com intervalos de 90 segundos e intensidade de 70 a 80% de 1 RM (8 exercícios)	1RM foi determinado no início e na 12ª sessão	12
22 - Zanetti <i>et al.</i> , 2016	12 sem.	(n=30) REG=15; CG=15	3x/sem; Periodização não linear. Semanalmente variações como 3x 4-6 rep. máx., 3x 15-20 rep. máx., 3x 8-12 rep. máx. (6 exercícios)	Alterada de acordo com a progressão do participante	-
23 - Zanetti <i>et al.</i> , 2016	12 sem.	(n=30) REG=15; CG=15	3x/sem; Periodização não linear. Semanalmente variações como 3x 4-6 rep. máx., 3x 15-20 rep. máx., 3x 8-12 rep. máx. (6 exercícios)	Alterada de acordo com a progressão do participante	-
24 - Bessa <i>et al.</i> , 2016	12 sem.	(n=16)	3x/sem; 3x 12-15 rep. Intensidade intervalo de 2 min entre séries (8 exercícios)	Pré-determinado	

Grupos: grupo de exercício aeróbio (AEG); grupo de exercício resistido (REG); grupo controle (CG); grupo Decanoato de Nandrolona (NDG); grupo exercício Decanoato de Nandrolona (ENDG); grupo placebo (PG); grupo exercício testosterona (TEG); grupo exercício oxandrolona testosterona (OTEG); grupo testosterona (TG); grupo placebo exercício (PEG); grupo proteína (PRG); grupo exercício proteína (PREG) grupo exercício *wasting* (WEG); grupo exercício não *wasting* (NWEG); grupo exercício creatina (CEG); grupo Oxadrolona (OG); grupo exercício nutrição (NEG); Percepção subjetiva de esforço (PSE); uma repetição máxima (1RM).

Quadro4. Descrição dos estudos com treinamento combinado em pessoas vivendo com HIV/aids dos estudos publicados entre 1990 e 2016.

Autor e ano	Duração	Amostra	Treinamento	Reajuste de cargas	Desistências <sub>39</sub>
1 - Rigsby <i>et al.</i> , 1992	12 sem.	(n=45) CEG=22; COG=23	3x/sem.; 20 min a 60- 80% FCres (bicicleta); 15 min (flexibilidade); TR: 20-25 min de 3 x 30 s (6-18 rep) resistência máxima; 1 min recuperação entre séries; (2 exercícios isocinéticos)	-----	5
2 - Roubenoff <i>et al.</i> , 1999	16 sem.	(n=10) CEG=10	3x/sem.; 20 min (bicicleta ou caminhada); TR: 60 min a 80% 1RM; (3 exercícios para grandes grupos musculares)	-----	4
3 - Grispon <i>et al.</i> , 2000	12 sem.	(n=54) TEG; PEG; TCG; PCG	3x/sem.; 20 min; 60-70% FCmáx (bicicleta); TR: sem. 1-2: 2 x 8 rep a 60% 1RM; sem. 3-6: 2 x 8 rep a 70% 1RM; sem. 7-12: 3 x 8 rep a 80% 1RM (6 exercícios)	-----	7
4 - Fairfield <i>et al.</i> , 2001	12 sem.	(n=50) TEG; PEG; TCG; PCG	3x/sem.; 30 min a 60-70% FCmáx (bicicleta); TR: sem. 1-2: 2 x 6-8 rep a 60% 1RM; sem. 3-6: 2 x 6-8 rep a 70% 1RM; sem. 7-9: 2 x 6-8 rep a 70% 1RM e 1 x 80% 1RM; sem. 10-12: 3 x 6-8 rep a 80% 1RM (6 exercícios)	-----	7
5 - Jones <i>et al.</i> , 2001	10 sem.	(n=6)	3x/sem.; 20 min a 70% FCpico (bicicleta); TR: 60min, 3 x 10 rep; (6 exercícios)	Força muscular e capacidade aeróbia foram avaliadas semanalmente e reajustadas quando necessário	0
6 - Roubenoff <i>et al.</i> , 2002	16 sem.	(n=1)	3x/sem.; 20 min a 80-85% FCmáx (máquina elíptico); TR: 40 min, 3 x 8 reps; (5 exercícios)	-----	-
7 - Rojas <i>et al.</i> , 2003	16 sem.	(n=33) CEG=19; CG=14	2x/sem.; 25 min; FC máxima de 140 bpm ( <i>circuit training</i> , corrida <i>cross-country</i> , caminhada e circuito de obstáculo); TR: 15 min a 50-80% da potência máxima	-----	4
8 - Driscoll <i>et al.</i> , 2004	12 sem.	(n=37) MG=18; MEG=19	3x/sem.; sem.1-2: 20 min a 60% FCmáx; sem. 3-12: 30 min a 75% FCmáx (bicicleta);TR: 3 x 10 rep; sem. 1-2: a 60% 1RM; sem. 3-4: 70% 1 RM; sem. 5-12: 80% 1 RM; 2 min recuperação entre séries e 4 min entre exercícios (6 exercícios)	1RM foi determinado a cada 2 sem.	12
9 - Driscoll <i>et al.</i> , 2004	12 sem.	(n=37) MG=18; MEG=19	3x/sem.; sem. 1-2: 20 min; 60% FCmáx; sem. 3-12: 30 min; 75% FCmáx (bicicleta); TR:3 x 10 rep; sem. 1-2: 60% 1RM; sem. 3-4: 70% 1RM; sem. 5-12: 80% 1 RM; 2 min de recuperação entre séries e 4 min entre exercícios (6 exercícios)	1RM foi determinado a cada 2 sem.	12
10 - Dolan, <i>et al.</i> , 2006	16 sem.	(n=40) CEG=20;	3x/sem.; sem. 1-2: 20 min a 60% FCmáx; sem. 3-16: 30 min; 75% FCmáx (bicicleta); TR:sem. 1-2: 3 x 10 rep; 60% 1RM; sem. 3-4: 4 x	1RM foi determinado a cada 2 sem.	2

			CG=20	8 rep; 70% 1 RM; sem. 5-12: 4 x 8 rep; 80% 1 RM (7 exercícios)		
11 - Engelson <i>et al.</i> , 2006	-	12 sem.	(n=39)	3x/sem.; 30 min; 60-70% FC <sub>máx</sub> (caminhada); TR: 3 x 8-10 rep (10 exercícios)	-----	21
12 - Filipas, <i>et al.</i> , 2006		27 sem.	(n=40) CEG=20; CG=20	2x/sem.; 20 min; 60% FC <sub>máx</sub> (bicicleta, caminhada, <i>step</i> , ou <i>cross-trainer</i> ); TR: 3 x 10 rep; 60-80% 1RM; 1-2 min recuperação entre séries e 2-4 min entre os exercícios (7 exercícios)	Carga foi aumentando 10% quando PSE foi < 16	5
13 - Robinson <i>et al.</i> , 2007	-	16 sem.	(n=9)	3x/sem.; 20 min; 70-80% VO <sub>2</sub> max (caminhada ou corrida); TP: 2/sem, 1 x 8-10 rep; 80% 1RM (7 exercícios)	1RM foi determinado na sem. 8	4
14 - Hand <i>et al.</i> , 2008		6 sem.	(n=40) CEG=21; CG=19	2x/sem.; 30 min; 50-70% FC <sub>máx</sub> (esteira); TP: 1 x 12 RM (6 exercícios)	A carga foi modificada de acordo com a intensidade percebida pelos sujeitos	-
15 - Vianna <i>et al.</i> , 2009		12 sem.	(n=16)	2/sem.: 50 – 60% FC <sub>máx</sub> ; 45 min. (bicicleta ergométrica); TP: 3x/sem.; sem. 1-3: 2 X 6, sem. 4-9: 2 X 8, sem. 10-12: 2 X 9; intensidade: 50-60% 1RM (11 exercícios);	-	-
16 - Farinatti <i>et al.</i> , 2010		12 sem.	(n=27) CEG=19; CG=8	3x/sem.; 30 min: FC<150 bpm (bicicleta); TP: sem. 1: 3 x 12 rep; 60% 12RM; sem. 2-12: 3 x 12; 80% 12RM (5 exercícios); 2-3 min recuperação entre séries e exercícios	-----	0
17 - Gomes <i>et al.</i> , 2010		12 sem.	(n=29)	3x/sem.; 30 min; FC <150 bpm (esteira ou bicicleta); TP: 3 x 12 rep; 60-80% 12RM (5 exercícios)	12RM foi determinado a cada 2 sem.	10
18 - Yarasheski <i>et al.</i> , 2011	-	24 sem.	(n=44) PiG; PiEG	3x/sem.; 90-120 min; 50-85% FC <sub>res</sub> (bicicleta ergométrica, caminhada e corrida na esteira, <i>step</i> ou elíptico); TR: 1-2 x 8-12RM	Carga foi aumentando em 10% quando realizada 12 rep máx.	5
19 - Mendes <i>et al.</i> , 2011		12 sem.	(n=1)	3x/sem.; sem. 0: 20 min; 60-70% FC <sub>res</sub> ; sem. 1-12: 20 min; 70-80% FC <sub>res</sub> (esteira); TR: sem. 0: 6-8 rep; 70% 1RM; sem. 1-12: 8-10 rep; 80% 1RM (6 exercícios)	-----	0
20 - Dudgeon <i>et al.</i> , 2012	-	6 sem.	(n=111) CEG = 59; CG= 52;	3/sem.; 30 min.; 60-65% HR <sub>máx</sub> (stationary cycling, treadmill); RT: 3/sem.; 12RM (8 exercícios)	Load was increased when performed 12 rep	35

21 - Mendes <i>et al.</i> , 2013	24 sem.	(n=99) LIEG= 24; LICG= 27; NLIEG= 21; NLICG= 27;	3x/sem.; 15-20 min: 50-80% FCres (bicicleta ergométrica e esteira); TR: 3 x 8-10; 80% 1RM, (6 exercícios em circuito).	-----	-
22 - Garcia <i>et al.</i> , 2013	20 sem.	(n=10)	3x/sem.; sem. 1-4: 30 min; sem. 5-12: 30 min: 60% VO <sub>2</sub> max; sem. 13-20: 30 min: 75% VO <sub>2</sub> max (Caminhada); TR: 3/sem.; sem. 1-4: 1 x 12 rep intensidade mínima; sem. 5-12: 2 x 15 rep 40% 1RM; sem. 13-20: 3 x 15 rep: 60% 1RM (12 exercícioem circuito)	-----	0
23 - Medeiros <i>et al.</i> , 2014	16 sem.	(n=1)	3x/sem.; 25 min: 60% e 80% FCmáx (Caminhada); TR: 3x12 rep. (intensidade 8 na escala de Omni), intervalo de recuperação entre 60 e 90 segundos (9 a 10 exercícios)	Carga foi mantida com 8 dePSE (Omni)	-
24 - Trombeta <i>et al.</i> , 2015	18 sem.	(n=12)	3x/sem.; 30-40 min: 60-70% FCmáx; TR: 2x circuito (9 exercícios + abdominal intercalado) 1-2ª sem: 12 – 15 rep: 60%10RM; 3-4ªsem: 10-12 rep: 75%10RM; 5-6ª sem: 6-8 rep: 80%10RM; 7-8ª rep: 100%10RM; 9-10ª sem: 12-15 rep: 60%10RM; 11-12ª sem: 10-12 rep: 75%10RM; 13-14ª sem: 8-6 rep: 85%10RM; 15-16ª sem: 4-6 rep: 100%10RM	----	-
25 - Lazzarotto <i>et al.</i> , 2016	12 sem.	(n=7)	3x/sem.; 20 min; início: 60% VO <sub>2</sub> pico; 4ªsem.: 75% VO <sub>2</sub> pico; 8ªsem.: 85% VO <sub>2</sub> pico (Corrida/Caminhada); TR: 1 x 15RM (6 exercícios).		-
26 - Pedro <i>et al.</i> , 2016	16 sem.	(n=58) CEG=31; CG=27.	3x/sem.; 20 min 50% e 65% FCres (Corrida/Caminhada); TR: 1-4ª sem: 2 x 10-12RM; 5-12ª sem: 3 x 10-12RM; 13-16ª sem: 3 x 8-10RM, intervalo de recuperação entre 60 e 90 segundos (6 exercícios)	A carga foi modificada semanalmente de acordo com o desempenho na última série de cada exercício.	25

Grupos: grupo exercício combinado (CEG); grupo controle (CG); grupo aconselhamento (COG); grupo exercício testosterona (TEG); grupo exercício placebo (PEG); grupo controle testosterona (TCG); grupo controle placebo (PCG); *wasting* grupo exercise (WEG); exercise grupo sem *wasting* (NWEG); grupo metformina (MG); grupo metformina e exercício (MEG); grupo pioglitazona (PiG); grupo exercise pioglitazona (PiEG); grupo exercício lipodistrofia (LIEG); grupo controle lipodistrofia (LICG); grupo controle não lipodistrofia (NLICG); grupo exercício não lipodistrofia (NLIEG); Percepção subjetiva de esforço (PSE); uma repetição máxima (1RM).

## 4.2 Ensaio Clínico Aleatório

O artigo apresentado a seguir encontra-se nas normas de submissão do periódico “*Medicine & Science in Sports & Exercise*”, no entanto, no presente documento, será apresentado apenas na Língua Portuguesa.

### **EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO COMBINADO SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL E VARIÁVEIS PLASMÁTICAS BIOQUÍMICAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: UM ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO.**

#### **RESUMO**

O exercício físico é amplamente utilizado em pessoas vivendo com HIV/aids com o objetivo de proporcionar melhorias na composição corporal, visto que alterações na distribuição da gordura corporal, diminuição da massa magra e alterações no perfil lipídico são frequentes em decorrência do HIV/aids e do seu tratamento. Nesse sentido, foi realizado um ensaio clínico aleatório para verificar o efeito de 16 semanas de treinamento combinado (TC) sobre a composição corporal, perfil lipídico, adiponectina, proteína C reativa e leptina de pessoas vivendo com HIV/aids e, além disso, verificar se pacientes com e sem lipodistrofia respondem de forma diferenciada a um programa de treinamento. Para isso, 58 pessoas foram aleatorizadas em grupo treinamento (T) e grupo controle (C). Para T foi aplicado TC por 16 semanas. Medidas de circunferência de cintura, massa corporal, percentual de gordura (%G), massa gorda, massa magra, perfil lipídico, concentrações plasmáticas de leptina, adiponectina e Proteína C reativa foram determinadas pré e pós-treinamento nos dois grupos. O %G e a massa gorda diminuíram em função do TC; além disso, a diminuição da gordura da região androide foi mais expressiva no grupo T lipodistrófico, porém não foram encontradas alterações nos marcadores bioquímicos avaliados. Assim conclui-se que 16 semanas de treinamento combinado é eficiente para reduções da gordura corporal em diferentes segmentos, porém essas alterações não impactaram em modificações nas variáveis plasmáticas avaliadas.

**Palavras-chave:** soropositivo, atividade física, gordura corporal, lipodistrofia.

#### **ABSTRACT**

Exercise has been used in people living with HIV/aids in order to promote improvements in body composition, because this population frequently shows changes on body fat distribution, decreased lean body mass because of HIV and its treatment. Therefore, the aim of this study was to conduct a randomized clinical trial to measure the effects of 16-week of combined training on body composition, lipid profile, adiponectin, C-reactive protein and leptin in people living with HIV/AIDS. To this, 58 people were randomized into training group (T) and control group (C). The T for was applied 16 weeks of combined training at frequency of three times for a week. Waist circumference, body mass, body fat percentage (%fat), fat mass, lipid profile, adiponectin, C-reactive protein and leptin was measures before and after intervention in both groups. As results, we observed that measures of %fat and fat mass decreased due to training,

additionally the fat into android region had a higher significant decrease in lipodystrophic patients in group training. However, did not verified biochemical measurements changes. Thus, it concluded that 16 weeks of combined training is effective for reductions in body fat in different segments, but these changes did not affect changes in the plasma variables evaluated.

**Key words:** seropositive, physical activity, fat mass, lipodystrophy.

## INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) é causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) caracterizada por imunodeficiência adquirida que expõe o indivíduo a doenças oportunistas e neoplasias. O seu tratamento é baseado na combinação de medicamentos que compõem da terapia antirretroviral (TARV), as quais proporcionam aos pacientes o combate à replicação viral e, conseqüentemente, maior expectativa de vida; no entanto, alguns efeitos colaterais advindos dessa terapia são frequentes entre os pacientes (Lloyd-Smith, 2006; Carr *et al.*, 2010).

Para a população vivendo com HIV/aids (PVHA), a prática regular de exercício físico tem proporcionado melhorias na composição corporal,  $VO_{2m\acute{a}x}$ , força muscular e qualidade de vida (O'Brien, *et al.*, 2004; O'Brien *et al.*, 2016), além de, principalmente, minimizar alguns efeitos colaterais da TARV, como a perda de peso corporal, fadiga, insônia, alterações de humor e combate à síndrome da lipodistrofia (Brasil, 2012; Caron-Debarle, *et al.*, 2010).

Uma parcela significativa dos efeitos colaterais da TARV está relacionada ao tecido adiposo, como redução acentuada e acelerada da gordura corporal (*wasting*) ou, ainda, redistribuição da mesma, ocasionando lipoatrofia do tecido adiposo em algumas regiões periféricas do corpo e lipohipertrofia em regiões centrais (BRASIL, 2013,2015; Caron-Debarle *et al.*, 2010).

Sabe-se que componentes secretados e derivados do pelos adipócitos, como por exemplo adiponectina e a leptina, desempenham importante papel na saciedade, manutenção da

glicemia, lipemia e homeostase da energia, contribuindo para a comunicação entre o adipócito e tecidos envolvidos na manutenção da homeostase metabólica. Além disso, as disfunções no tecido adiposo e, conseqüentemente, expressão, produção e secreção de adipocinas e citocinas estão relacionadas a disfunções metabólicas, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, diabetes *mellitus*, entre outras (Houde, 2015; Lago, 2009; McGown, 2014).

Nesse sentido, o exercício físico vem assumindo importante papel para diferentes populações que apresentam alterações no tecido adiposo, pois o mesmo combate o acúmulo de gordura e, conseqüentemente, alterações metabólicas. No entanto, algumas questões ainda não foram totalmente respondidas, sobretudo com a PVHA: um programa de treinamento físico seria capaz de reverter as alterações morfológicas e metabólicas dessa população? Será que os pacientes com e sem lipodistrofia respondem igualmente a um programa de exercícios físicos?

A dificuldade em responder essas questões é devida à grande parte dos estudos não distingue os pacientes lipodistróficos e não lipodistróficos nos grupos, talvez pela dificuldade de diagnosticar essas alterações ou, ainda, pela dificuldade de obter um tamanho amostral suficiente para tal investigação.

Dessa forma, o presente estudo propôs analisar o efeito de 16 semanas de treinamento físico combinado sobre a composição corporal e variáveis metabólicas de PVHA sob tratamento da TARV. Além disso, verificar se os indivíduos lipodistróficos ou não lipodistróficos respondem de forma semelhante ao programa de treinamento proposto.

## **MÉTODOS**

Os protocolos utilizados seguiram as normas descritas pelo *Consort statement* para ensaios clínicos e adaptado para tratamento não farmacológico (Boutron, *et al.*, 2008; Schulz, *et al.*, 2010).

## **Amostra**

A amostra foi composta por indivíduos infectados pelo HIV-1, que faziam uso da TARV, recrutados no ambulatório de moléstias infecciosas do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina e no centro de referência em DST/aids - Bruno Pian Castelli Filho de Londrina-PR no período de julho a novembro de 2013, a participarem do estudo.

Para participar do estudo, o sujeito necessariamente deveria: 1) Ser diagnosticado com o HIV/aids; 2) Estar em uso regular da TARV há pelo menos 1 ano; 3) Estar habilitado, sem nenhum comprometimento motor, para a realização dos testes e treinamento; 4) Não apresentar nenhuma doença severa juntamente com a aids; 5) Não ter se envolvido, nos últimos 6 meses, com programa de atividade física regular; 6) Ser maior de idade.

Candidataram-se para participar do estudo 200 pacientes, sendo que os critérios de exclusão foram: 1) uso de hormônios, fármacos anabolizantes ou terapia imune moduladora; 2) apresentar estado de diarreia, náuseas, vômitos ou ingestão deficiente de alimentos por via oral; 3) apresentar gravidez atual ou lactação; 4) presença de comorbidades que contraindicassem a prática de atividade física; 5) serem obesos ou apresentarem mais de 130 kg de peso corporal.

Considerando os critérios de inclusão, 58 pessoas atenderam a todos os critérios, iniciaram o estudo. O cálculo do tamanho da amostra apresentou necessidade de 34 pessoas no total (descrições mais detalhadas para a realização desse cálculo estão na sessão de análise estatística).

No primeiro encontro, os sujeitos foram esclarecidos sobre os objetivos, benefícios e riscos do estudo. Os que concordaram, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e, após a assinatura do mesmo, foram aleatorizados em dois grupos: grupo treinado e grupo controle.

A aleatorização foi realizada pelo serviço disponibilizado no site <http://www.random.org>. Os grupos/números aleatorizados foram dispostos em envelopes opacos lacrados e somente abertos pelos sujeitos após serem informados da possibilidade de pertencerem a qualquer um dos grupos e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual de Londrina e da Universidade Estadual de Maringá.

## **DESFECHOS**

### ***Gordura Corporal***

A gordura corporal foi avaliada pelo escaneamento de corpo inteiro pela técnica de Absortometria Radiológica de Dupla Energia (*Lunar Prodigy DXA System – Software* versão 9.30, fabricado por *GE Healthcare*). O exame foi realizado com o paciente na posição supina, alinhado ao aparelho, com as pernas e joelhos amarrados por uma fita de Velcro<sup>®</sup> para auxiliar na imobilização do mesmo durante a leitura do equipamento. Todos os procedimentos foram realizados por um único técnico habilitado profissionalmente para os exames.

Para a análise da gordura corporal foram utilizados os dados de gordura expressa em gramas e percentual de diferentes regiões corporais. O *software* do equipamento permite a análise dos hemisferios e membros isoladamente, além disso, permite a inferência da composição corporal nas regiões andróide (região localizada imediatamente acima da pélvis, região típica de acúmulo de gordura em homens) e genóide (localizada na metade inferior do quadril, região típica de acúmulo de gordura em mulheres).

O avaliador não tinha conhecimento da sorologia dos pacientes, dos objetivos do projeto e do grupo a que ele pertencia dentro do estudo. Assim, as avaliações foram realizadas de forma cega como preconizado pelo *Consort statement*.

Vinte por cento dos pacientes, escolhidos de forma aleatória, realizaram, no dia de sua coleta, duas vezes o mesmo exame, sendo reposicionados novamente para posterior verificação da confiabilidade das análises.

### ***Diagnóstico da Lipodistrofia***

A presença ou ausência da lipodistrofia foi detectada pela razão da massa gorda criada por Bonnet *et al.* (2005):

$$\text{Razão da Massa Gorda} = \frac{\text{\% Gordura do Tronco}}{\text{\% Gordura de membros inferiores}}$$

A determinação da lipodistrofia é feita a partir dos pontos de corte validados por Freitas *et al.* (2010) em pacientes sob tratamento da TARV no Brasil, sendo considerados lipodistrófico o paciente que apresentar uma razão > 1,961 para o sexo masculino e > 1,329 para o sexo feminino.

### ***Circunferência de Cintura***

Para a avaliação da circunferência de cintura foi utilizado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Essas medidas foram realizadas 2 vezes em dias distintos, tanto no momento pré como no momento pós treinamento, por um único avaliador por meio de uma fita retrátil (marca e fabricação Sanny) com precisão de 1 mm. O valor adotado foi a média das duas avaliações.

Aproximadamente 20% dos pacientes, escolhidos de forma aleatória, realizaram em dias diferentes de sua coleta a mesma medida para posterior verificação da confiabilidade da variável.

### *Exames laboratoriais*

Foram coletados 8 ml de sangue venoso em tubos heparinizados ou com anticoagulante e, após centrifugação, o plasma foi separado em tubos plásticos de 1 mL e congelado em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ . As concentrações de colesterol total, HDL, LDL, não HDL e triglicérides foram determinadas por meio de um analisador enzimático automático (AU-400 Marca: Beckman Coulter) e reagentes comerciais (Beckman Coulter). Os níveis de proteína C reativa, adiponectina e leptina foram avaliados pela técnica de ELISA, analisados em um leitor de placa FlexStation3 (*Molecular Devices, USA*) e kits comerciais (*Life Technologies, USA*), conforme as orientações do fabricante.

### *Treinamento Físico Combinado*

O treinamento combinado foi realizado com uma frequência de três dias por semana e com duração média de 70 min por sessão por 16 semanas. A ordem do treinamento foi realizada de acordo com a disponibilidade da esteira, assim, não havia padrão estipulado para a execução do mesmo antes e após o treinamento resistido. A prescrição do treinamento aeróbio foi realizada pela intensidade baseada na FC de repouso ( $FC_{\text{rep}}$ ), a qual foi avaliada no início do protocolo experimental e na oitava semana para seu reajuste:  $FC_{\text{res}} = (FC_{\text{máx}} - FC_{\text{rep}}) \times \text{intensidade} + FC_{\text{rep}}$ . A  $FC_{\text{máx}}$  foi calculada pela fórmula proposta por Tanaka, Monahan & Seals (2001), a qual preconiza a equação  $FC_{\text{máx}} = 208 - (\text{idade} \times 0,7)$ . A descrição da prescrição do treinamento está apresentada no quadro 1:

Quadro 1: Descrição da prescrição do treinamento combinado.

	Semanas			
	1 a 4	5 a 8	9 a 12	13 a 16
TA	5 min aquecim. + 15 min: 50 - 60% FCres	3 min aquecim. + 20 min: 50 - 60% FCres	3 min aquecim. + 20 min: 60 - 65% FCres	3 min aquecim. + 20 min: 60 - 65% FCres

TR	6 exercícios 2 X 10 a 12 RM 1 - Supino reto 2 - Leg press 3 - Puxada alta 4 - Cadeira flexora 5 - Rosca direta 6 - Abdominais* * 2 /séries: 20 a 30 rep	6 exercícios 3 X 10 a 12 RM 1 - Supino reto 2 - Leg press 3 - Puxada alta 4 - Cadeira flexora 5 - Rosca direta 6 - Abdominais* * 2 séries: 20 a 30 rep	6 exercícios 3 X 10 a 12 RM 1 - Supino reto 2 - Remada baixa 3 - Rosca direta 4 - Leg press 5 - Agachamento 6 - Abdominais* * 3 séries: 20 a 30 rep	6 exercícios 3 X 8 a 10 RM 1 - Supino reto 2 - Remada baixa 3 - Rosca direta 4 - Leg press 5 - Agachamento 6 - Abdominais* * 3 séries: 20 a 30 rep
Intervalo	1 min/série 2 min/ exercício	1 min/série 2 min/ exercício	1 min/série 2 min/ exercício	1 min/série 2 min/ exercício

Legenda: Treinamento Aeróbio (TA); Treinamento resistido (TR); Repetições máximas (RM).

O reajuste de cargas foi realizado semanalmente na tentativa de manter a sobrecarga máxima para cada fase. Na última sessão de treino da semana, os pacientes foram comunicados que seria realizado o ajuste de carga, e que deveriam, para todos os exercícios, nas primeiras séries, realizar o número mínimo de repetições estabelecidas para aquela fase e o máximo de repetições que conseguissem na última série de cada exercício. Nesse sentido, as cargas de treinamento foram aumentadas sempre que o número máximo de repetições preestabelecidas na última série fosse superado. Para exercícios de membros superiores, a cada 2 repetições excedidas, foi aumentado 1 kg, e para exercícios de membros inferiores, a cada repetição excedida, foi aumentado 1 kg. Na sessão seguinte de treinamento, o paciente já tinha em sua ficha uma nova sobrecarga de treino para verificar e ajustar, se necessário.

### *Grupo Controle*

Para o grupo controle foram ofertadas aulas de alongamento, relaxamento, bem como dinâmicas de grupo de 1 a 2 vezes por semana. Essas atividades foram realizadas sem exigência de presença frequente e o paciente poderia participar nos dias que tivesse disponibilidade.

### *Recordatório nutricional*

O registro alimentar dos indivíduos foi realizado em forma de entrevista por nutricionistas treinadas, as quais realizavam as entrevistas para o registro dos hábitos alimentares em 2 dias da semana e 1 dia no fim de semana.

### *Análise Estatística*

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado pelo programa G-Power 3.1.9.2 (Faul *et al.*, 2007) adotando os seguintes parâmetros para a análise: significância estatística de  $P < 0,05$ , *Power* de 80%, análise feita por ANOVA com efeitos e interações e com um tamanho do efeito de 0,25 para a variável principal que foi % de gordura total.

A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro Wilk. Para os valores de *baseline* a comparação das principais variáveis entre os grupos foi realizada pelos Teste *t-student* para amostras independentes ou o teste de *Mann-Whitney* para as variáveis não paramétricas. Para as variáveis categóricas, as comparações foram realizadas pelo teste *qui-quadrado*.

Para verificação da confiabilidade intra-avaliador foi aplicado o Coeficiente de Correlação Intra-Classe (efeito aleatório – um fator), a análise de concordância propostas por Bland e Altman (1986) e teste *t-Student* para amostras independentes, respeitando os pressupostos de igualdade das variâncias.

Para a comparação das medidas pré e pós entre os grupos treinamento e controle foi utilizada ANOVA para medidas repetidas com dois fatores (Grupo X tempo) atendendo os pressupostos de homogeneidade das variâncias (teste de Levene) e igualdade das covariâncias (teste Box M). Para localizar as diferenças, o *post hoc* de Bonferroni foi adotado quando F apresentou significância estatística.

O  $\Delta\%$  relacionado ao efeito do treinamento nos grupos investigados foi calculado pela equação:  $(\text{Variável Pós} - \text{Variável Pré} / (\text{Variável Pré} \times 100))$ . Comparações entre os  $\Delta\%$  dos grupos foi realizada pela ANOVA one way, assumindo os critérios de normalidade. Para os dados não paramétricos o teste de Kruskal-Wallis foi adotado. A significância adotada para todas as análises foi de 5%.

## **RESULTADOS**

O fluxograma do estudo está apresentado na figura 1, onde se pode observar o número de sujeitos compreendidos em cada etapa do estudo, além das desistências e motivos que levaram ao abandono nas diferentes fases do estudo.

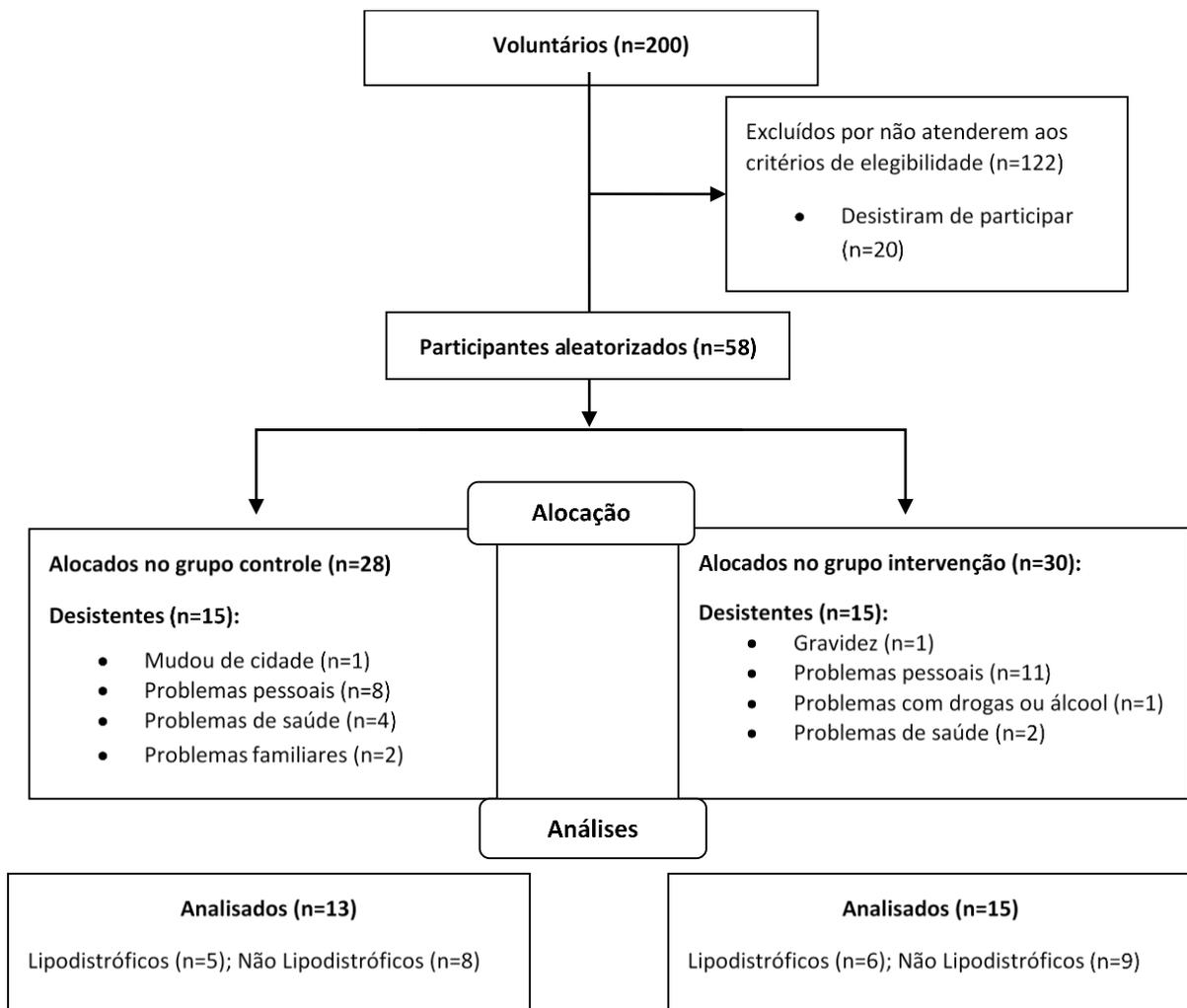


Figura 1. Fluxograma do Ensaio Clínico Aleatório.

A tabela 1 mostra as características gerais dos sujeitos dos grupos treinamento e controle. Observa-se que as variáveis analisadas são semelhantes, sem diferenças no momento inicial.

Tabela1. Características iniciais da amostra de pessoas vivendo com HIV/aids alocados em grupo controle e treinamento. Dados apresentados em média  $\pm$  desvio padrão ou frequência absoluta (frequência relativa).

Características (Unidade de medida)	Grupo Controle (n=16)	Grupo Treinamento (n=25)	P
Idade (anos)	46,2 $\pm$ 8,3	43,7 $\pm$ 6,7	0,282
Sexo Feminino - n (%)	9 (56%)	14 (53%)	0,881
Sexo Masculino - n (%)	7 (44%)	11 (47%)	0,818
Estatura (m)	1,61 $\pm$ 0,11	1,65 $\pm$ 0,11	0,330
Massa corporal (kg)	64,8 $\pm$ 13,3	68,8 $\pm$ 14,8	0,379
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,0 $\pm$ 4,6	25,0 $\pm$ 4,5	0,791
CC (cm)	93,1 $\pm$ 13,8	87,6 $\pm$ 13,5	0,237
Presença de Lipodistrofia - n (%)	8 (50%)	10 (38%)	0,468
Linfócito T CD4+(cel/ $\mu$ L)	716,5 $\pm$ 517,9	727,8 $\pm$ 380,9	0,936
Linfócito T CD8+(cel/ $\mu$ L)	1.059 $\pm$ 593	1.195 $\pm$ 589	0,478
Carga Viral <40 (cópias/ml)	10 (62%)	19 (73%)	0,510
ITR - n (%)	16 (100%)	25 (100%)	-
IP - n (%)	10 (62%)	14 (53%)	0,468
II- n (%)	2 (12%)	2 (7%)	0,103
Hipertensão	1 (7%)	1 (4%)	0,745
Hepatite A	2 (13%)	1 (4%)	0,315
Hepatite B	1 (7%)	2 (9%)	0,821
Hepatite C	2 (13%)	6 (26%)	0,346
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	1 (7%)	2 (9%)	0,821
Lúpus	1 (7%)	1 (4%)	0,745
Dislipidemia	3 (20%)	8 (34%)	0,326

Legenda: ITR: Inibidor de Transcriptase Reversa; IP: Inibidor de Protease; II: Inibidor de Integrase; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência de cintura ponto médio

Medidas de confiabilidade intra-avaliador foram realizadas em todas as variáveis da composição corporal. A análise de confiabilidade das medidas de circunferência e composição corporal não apresentou diferenças entre o teste e re-teste em qualquer medida ( $P < 0,05$ ).

Para a circunferência de cintura, percentual de gordura e massa gorda (em todas as regiões) o valor do coeficiente de correlação intraclasse (CCI) foi de 0,99. Em relação aos valores de concordância de Bland Altman, a diferença média derivada da circunferência de cintura e percentual de gordura foi entre -0,42 a 0,47; para a massa gorda, em razão dos valores absolutos serem de magnitude alta, optou-se por apresentar a diferença média em termos percentuais, as quais variaram de -0,3 a 1,6%.

A figura 2 apresenta a evolução de desempenho dos sujeitos tanto no treino de caminhada/corrida como nos exercícios de *leg press* e supino reto. Em todos os indicadores, foi possível verificar evolução significativa no desempenho dos sujeitos no que se refere à intensidade de treinamento.

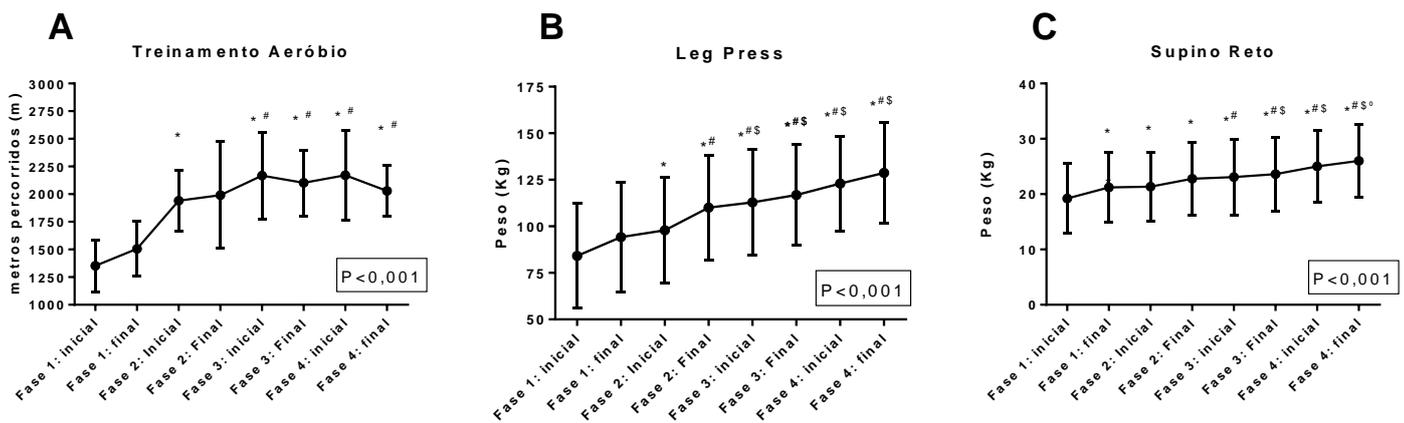


Figura 2. Evolução das cargas no grupo treinamento ao longo do programa. Legenda: \* = diferente da fase 1: inicial; # = diferente da fase 1: final; \$ = diferente da fase 2: inicial; ° = diferente da fase 2: final. Dados apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (n=15).

A tabela 2 apresenta o consumo de macro nutrientes entre os pacientes. Observa-se que não houve modificação no consumo alimentar entre os voluntários do estudo, independentemente do grupo avaliado.

Tabela 2. Consumo de macro nutrientes de pessoas vivendo com HIV/aids, nos grupos treinamento e grupo controle pré e pós intervenção. Dados apresentados em média  $\pm$  desvio padrão.

Variável (Unidade de medida)	Controle (n=9)		Treinamento (n=14)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Energia (Kcal)	1890,3 $\pm$ 434,3	2352,8 $\pm$ 991,7	2320,1 $\pm$ 787,0	2524,2 $\pm$ 684,9
Carboidratos (gr)	239,2 $\pm$ 42,3	294,3 $\pm$ 121,4	275,8 $\pm$ 81,3	286,0 $\pm$ 92,8
Carboidratos (%)	51,3 $\pm$ 4,6	50,1 $\pm$ 4,4	49,1 $\pm$ 12,8	45,2 $\pm$ 9,5
Proteínas (gr)	99,0 $\pm$ 69,6	107,4 $\pm$ 34,5	108,1 $\pm$ 86,8	108,3 $\pm$ 98,5
Proteínas (%)	20,1 $\pm$ 5,9	19,4 $\pm$ 3,4	19,3 $\pm$ 7,6	18,6 $\pm$ 10,6
Lipídeos (gr)	63,6 $\pm$ 40,1	62,4 $\pm$ 41,2	67,1, $\pm$ 71,4	80,9 $\pm$ 54,0
Lipídeos (%)	29,1 $\pm$ 6,5	30,9 $\pm$ 9,2	30,3 $\pm$ 9,8	33,0 $\pm$ 12,0

Nota: Não houveram diferenças significativas entre os momentos ou grupos.

Na tabela 3 são apresentados os dados da composição corporal. Podemos observar o efeito do treinamento combinado sobre a massa corporal, redução da gordura dos braços, gordura das pernas, gordura andróide e gordura total em termos absolutos e relativos. Todas as outras variáveis não apresentaram efeitos significativos decorrentes do treinamento físico.

Tabela 3. Composição corporal de pessoas vivendo com HIV/aids, nos grupos treinamento e controle, pré e pós intervenção. Dados apresentados em média  $\pm$  desvio padrão.

Variável (Unidade)	Grupo Controle (n=13)			Grupo Treinamento (n=15)			P		
	Pré	Pós	$\Delta\%$	Pré	Pós	$\Delta\%$	Tempo	Grupo	Interação
Massa Corporal (Kg)	62,8 $\pm$ 15,1	64,0 $\pm$ 15,3*	2	65,8 $\pm$ 10,0	65,2 $\pm$ 10,3	-0,9	0,475	0,665	<b>0,027</b>
Circunferência (cm)	88,6 $\pm$ 10,9	89,3 $\pm$ 10,8	0,7	89,0 $\pm$ 7,5	88,1 $\pm$ 6,8	-1,0	0,873	0,913	0,180
Gordura (%)									
Braços	25,5 $\pm$ 12,3	26,2 $\pm$ 13,2	2,7	20,5 $\pm$ 13,3	18,7 $\pm$ 12,4*	-8,7	0,320	0,230	<b>0,028</b>
Pernas	27,7 $\pm$ 17,3	28,1 $\pm$ 17,5	1,44	22,3 $\pm$ 16,2	20,4 $\pm$ 15,7*	-8,5	0,122	0,329	<b>0,020</b>
Gordura Tronco	32,2 $\pm$ 14,6	31,8 $\pm$ 14,1	-1,2	29,8 $\pm$ 13,8	27,6 $\pm$ 13,3	-7,3	<b>0,013</b>	0,544	0,064
Gordura Andróide	34,8 $\pm$ 13,7	34,3 $\pm$ 13,4	-1,4	32,8 $\pm$ 13,9	30,2 $\pm$ 13,4*	-7,9	<b>0,004</b>	0,568	<b>0,047</b>
Gordura Genóide	31,3 $\pm$ 16,8	31,7 $\pm$ 17,3	1,2	29,9 $\pm$ 14,6	29,3 $\pm$ 14,8	-2,0	0,883	0,731	0,171
Gordura Total	28,5 $\pm$ 14,4	28,5 $\pm$ 14,3	0	26,2 $\pm$ 13,4	24,2 $\pm$ 12,9*	-7,6	<b>0,010</b>	0,540	<b>0,008</b>
Massa Gorda (g)									
Braço	1.578 $\pm$ 1.130	1.602 $\pm$ 1.138	1,5	2.084 $\pm$ 2.708	1.289 $\pm$ 942	-38,1	0,956	0,201	0,174
Perna	5.479 $\pm$ 4.455	5.602 $\pm$ 4.612	2,2	5.530 $\pm$ 4.250	5.200 $\pm$ 4.150*	-5,9	<b>0,042</b>	0,922	<b>0,002</b>
Tronco	10.829 $\pm$ 6.371	10.951 $\pm$ 6.107	1,1	10.195 $\pm$ 5.398	9.408 $\pm$ 5.302*	-7,7	0,094	0,630	<b>0,025</b>
Andróide	1.802 $\pm$ 929	1.806 $\pm$ 932	0,2	1.738 $\pm$ 846	1.571 $\pm$ 828*	-9,6	<b>0,021</b>	0,666	<b>0,016</b>
Genóide	3138,4 $\pm$ 2213	3227,5 $\pm$ 2271	2,8	3188,1 $\pm$ 1963	3102,7 $\pm$ 1988	-2,6	0,959	0,967	0,065
Total	18.379 $\pm$ 11.94	18.643 $\pm$ 11.73	1,4	17.495 $\pm$ 10.22	16.037 $\pm$ 9.85*	-8,3	<b>0,029</b>	0,682	<b>0,002</b>

Na tabela 4 são apresentados os valores do perfil lipídico dos sujeitos dos grupos controle e treinamento pré e pós treinamento. Nela é possível observar que os valores não sofreram alterações quantitativas pré e pós 16 semanas.

Tabela 4. Variáveis plasmáticas bioquímicas de pessoas vivendo com HIV/aids, nos grupos treinamento e controle, pré e pós intervenção. Dados apresentados em média  $\pm$  desvio padrão.

Variável (Unidade de medida)	Grupo Controle (n=9)		Grupo Treinado (n=12)		<i>P</i>		
	Pré	Pós	Pré	Pós	<i>Tempo</i>	<i>Grupo</i>	<i>Inter.</i>
Colesterol Total (mg/dL)	195,0 $\pm$ 56,2	188,8 $\pm$ 61,0	201,0 $\pm$ 28,3	196,2 $\pm$ 40,3	0,358	0,721	0,873
HDL (mg/dL)	46,6 $\pm$ 11,2	49,5 $\pm$ 21,2	48,7 $\pm$ 19,2	48,4 $\pm$ 15,9	0,625	0,950	0,531
LDL (mg/dL)	102,5 $\pm$ 28,7	111,1 $\pm$ 48,0	119,9 $\pm$ 28,5	110,2 $\pm$ 34,3	0,935	0,583	0,136
Não HDL (mg/dL)	148,3 $\pm$ 49,5	139,3 $\pm$ 45,6	152,2 $\pm$ 38,2	142,1 $\pm$ 55,6	0,182	0,874	0,949
Triglicerídeos (mg/dL)	204,7 $\pm$ 108,2	188,0 $\pm$ 82,8	204,7 $\pm$ 155,7	171,6 $\pm$ 115,2	0,745	0,868	0,267

A figura 3 apresenta os níveis plasmáticos de proteína C reativa, adiponectina e leptina, não havendo alterações em nenhuma destas variáveis após o período de treinamento físico combinado.

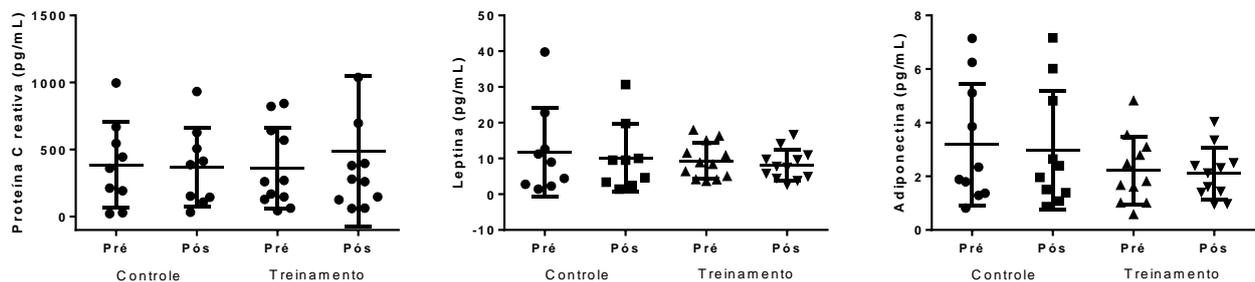


Figura 3. Concentração plasmática de Proteína C reativa(ng/mL), Adiponectina (ng/mL) e Leptina (pg/mL) de pessoas vivendo com HIV/aids nos grupos treinamento e controle na condição pré e pós intervenção. Valores expressam média e desvio padrão, (GC n=9 e GT n=12).

Comparações entre os grupos treinados com (TL) e sem (TNL) lipodistrofia dos deltas (%) de todas as variáveis investigadas foram realizadas (dados não apresentados em

tabelas) e diferenças significativas foram encontradas apenas a gordura andróide (figura 4), a qual apresentou no grupo TL maior redução (20%) em comparação ao TNL (8%).

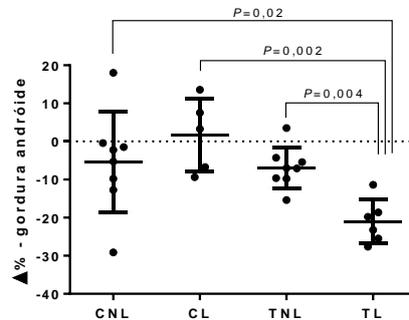


Figura 4. Comparação do Delta % da Gordura Andróide de pessoas vivendo com HIV/aids, divididas em: grupos controle não lipodistrofia (CNL, n=8), controle lipodistrofia (CL, n=5), treinamento não lipodistrofia (TNL, n=8) e treinamento lipodistrofia (TL, n=6).

## DISCUSSÃO

Como principais resultados, verificou-se que 16 semanas de treinamento combinado foram suficientes para redução da gordura corporal em diferentes segmentos corporais em PVHA. Adicionalmente, o grupo treinamento com lipodistrofia apresentou maior redução da gordura corporal na região andróide em relação ao grupo treinamento não lipodistrófico em resposta as 16 semanas de treinamento combinado. No entanto, não foram encontradas em nenhum dos grupos alterações no perfil lipídico e níveis de adiponectina, leptina e proteína C reativa.

Vale ressaltar que o consumo alimentar dos sujeitos não se modificou ao longo do período de treinamento, o que permite inferir que as modificações na composição corporal foram decorrentes do treinamento e não de hábitos alimentares.

### *Composição Corporal*

Sabe-se que a distribuição da gordura corporal é melhor preditor de doenças cardiovasculares do que o grau de obesidade (Despres et al., 2006; Fox et al., 2007; Pi-Sunyer,

2004). Dentre os depósitos de gordura, a visceral, localizada na região andróide, tem apresentado os maiores riscos para o desenvolvimento da síndrome metabólica e sua redução é mais importante do que redução da massa corporal ou gordura total em populações de risco cardiovascular (Kim et al., 2010; Canoy, 2008).

Apesar de não ser uma técnica tão específica como a tomografia computadorizada, a medida de gordura andróide derivada da densitometria radiológica de dupla energia tem sido indicador preciso de gordura visceral abdominal e, em alguns casos, apresenta associações mais expressivas com a síndrome metabólica do que a própria tomografia (Kang et al., 2011).

No presente estudo, foi possível observar que o treinamento combinado promoveu reduções significativas da gordura corporal total, nos braços, nas pernas e na região andróide entre os pacientes treinados, independente da presença ou não da lipodistrofia. No entanto, em uma segunda análise, segmentando pacientes com e sem lipodistrofia, a redução da gordura andróide foi maior nos pacientes TL, diminuindo o risco de desenvolvimento de comorbidades, visto que essa região é associada a alterações que predispõem às mesmas (Kim et al., 2010; Canoy, 2008).

Esse fato merece destaque, pois a hipótese inicial era que os pacientes com lipodistrofia, por apresentarem essa condição em virtude da ação tóxica da TARV no tecido adiposo, pudessem ser menos responsivos ao treinamento. Associado a isso, é importante destacar que tanto a circunferência de cintura como o percentual de gordura na região andróide dos pacientes com e sem lipodistrofia, no momento inicial, eram semelhantes, assim, esse efeito não está relacionado à uma maior quantidade de gordura inicial nessa região.

Outro fato que merece destaque foi a redução da gordura corporal nas regiões periféricas, como braços e pernas. Sabe-se que pessoas lipodistróficas apresentam uma quantidade de gordura reduzida nos braços e pernas em relação a pessoas não lipodistróficas (dados não apresentados), no entanto, as reduções de gordura nessa região foram efetivas no grupo treinamento e de magnitude semelhante entre o TL e TNL. Isso denota que a presença ou a ausência da lipodistrofia e de mais ou menos gordura regional decorrente dessa síndrome não interfere nas respostas relacionadas ao treinamento físico.

### *Perfil lipídico*

Estudos em diferentes populações buscam melhorar o perfil lipídico por meio da prática de exercício físico regular. Pessoas com alterações metabólicas e lipodistrofia associada ao HIV submetidas ao mesmo modelo de treinamento do presente estudo apresentaram resultados contraditórios, como a não modificação nos componentes do perfil lipídico (Dolan et al., 2006) ou alterações em índices isolados, como colesterol total (Vianna et al., 2009) e/ou aumento isolado do HDL (Garcia et al., 2014; Jones et al., 2001; Robinson et al., 2007; Viana et al., 2009).

Alterações e benefícios no perfil lipídico decorrentes do exercício, em populações não infectadas pelo HIV, estão muito mais relacionados à diminuição da gordura corporal do que com a melhoria da aptidão física, além disso, os valores iniciais do perfil lipídico também causam interferência em seu comportamento (Katzmarzyk, 2001). Levando esse fator em consideração, ao observarmos os valores e analisarmos sobre pontos de corte do país em que foi desenvolvido esse ensaio, verificamos que para o colesterol total, LDL, não HDL a média dos grupos se aproximam dos valores desejáveis populacionais, somente o HDL e os triglicérides que se apresentam fora do desejado (Xavier et al, 2003). Esses valores próximos dos desejados podem ter contribuído para a ausência de alterações desses indicadores.

### *Leptina, Adiponectina e Proteína C reativa*

A leptina, a adiponectina e a proteína C reativa são proteínas que apresentam estreita relação com a gordura corporal, apresentando uma relação inversa dos níveis circulantes de adiponectina com o tecido adiposo e uma relação direta com níveis de leptina e proteína C reativa (Ouchi, 2003).

A leptina é uma adipocina produzida em proporção a quantidade de gordura corporal, tem como principal característica a regulação do apetite, mas também apresenta funções em potencial no sistema imune (Koethe *et al*, 2013). A adiponectina é observada em quantidades inversas a gordura visceral e tem um papel muito importante na melhoria do quadro de resistência à insulina, mas também apresenta algumas funções importantes no sistema imune como a inibição da diferenciação de macrófagos, diminuição de IL-6 e produção de TNF- $\alpha$  (Koethe *et al*, 2013). E por fim, a Proteína C reativa é um marcador inflamatório clássico, seus níveis são aumentados em populações obesas, diabéticas, com síndrome metabólica, cardiopatas e pessoas com lipodistrofia (Gastebois, 2016, Ridker, 2000).

Em geral PVHA apresentam um quadro de aumento dos níveis circulantes de proteína C reativa e uma redução da adiponectina e leptina (Escoté *et al*, 2012; Tasca *et al*, 2016). No entanto, a condição de desenvolvimento da lipodistrofia, acúmulo de gordura visceral, redução acentuada da massa corporal ou a presença de síndrome metabólica nesses pacientes pode influenciar os níveis circulantes dessas variáveis, independente da utilização da TARV, o que dificulta sua interpretação em grupos que possam apresentar todas essas características morfológicas (Grunfeld *et al.*, 1997; Freitas *et al*, 2014, Morimoto *et al*, 2014).

No presente estudo não foi encontrado alterações dessas proteínas em decorrência de 16 semanas de treinamento combinado, diferindo do observado em outras populações como cardíacos e obesos (Gastebois, 2016; Hammonds, 2016). Acredita-se que a grande variabilidade dessas variáveis dentro da amostra pode ser um dos fatores responsáveis por esses resultados.

Além disso, em relação a leptina, sabe-se que essa adipocina está fortemente ligada ao tecido adiposo subcutâneo que em geral é menos responsivo ao exercício físico (Van Harmelen, 1998). Isso pode ser inferido de forma indireta, em nosso estudo, o qual apresentou redução somente da gordura andróide (a qual apresenta predominância de gordura visceral) dos sujeitos treinados, mas não da góide (predominância de gordura subcutânea). Assim, a falta de reduções nos depósitos subcutâneos pode influenciar nos níveis circulantes da leptina.

A falta de informações relacionadas a essas proteínas em resposta ao treinamento físico nessa população também dificulta a interpretação dos resultados, além da dificuldade de estabelecimento de pontos de corte ou valores críticos dessas variáveis pois apresentam variações grandes nessa população.

## **CONCLUSÃO**

A intervenção de 16 semanas de treinamento combinado é capaz de reduzir gordura dos braços, pernas, região andróide e gordura total na população investigada. Além disso, ao analisar os resultados de redução dessa gordura entre PVHA com e sem lipodistrofia, observa-se que os lipodistróficos apresentam efeitos semelhantes do treinamento na região das pernas, tronco, braços e total, porém na região andróide a redução da gordura corporal foi mais expressiva.

Adicionalmente, observou-se que o treinamento não proporcionou alterações bioquímicas plasmáticas, como o perfil lipídico e níveis plasmáticos de adiponectina, leptina e proteína C reativa.

## AGRADECIMENTOS

Agradecimento aos alunos de graduação e pós-graduação que auxiliaram na realização do treinamento ou atividades para o grupo controle: Mariana Souza, Vitor Oliveira, Talita Capoani, Aline Crus Capello, Enzo Takahashi, Felipe André Corazza, Jádía Cristina dos Santos e Nadia Candido.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não apresentam conflito de interesse. Essa pesquisa teve auxílio financeiro para sua execução pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Ensino Superior do Paraná-BR.

## REFERÊNCIAS

- 1- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
- 2- Bonnet E, Delpierre C, Sommet A, et al. Total body composition by DXA of 241 HIV-negative men and 162 HIV-Infected men proposal of reference values for defining lipodystrophy. *J Clin Densitom*. 2005;8(3):287–92.
- 3- Boutron I, Moher D, Altman DG, et al. Extending the CONSORT Statement to Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatment : Explanation and Elaboration. *Ann Int Med*. 2008;148(4):295–310.
- 4- Brasil. Ministério da Saúde. *Recomendações para a prática de atividades físicas para pessoas vivendo com HIV e aids*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; 2012. 86p. Brasília.
- 5- Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; 2015. 227p. Brasília.
- 6- Canoy D. Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(6):591–8.
- 7- Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, et al. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol Med*. 2010;16(5), 218–29.

- 8- Carr, A. HIV lipodystrophy: risk factors , pathogenesis , diagnosis and management. *AIDS*. 2010;17(suppl 1):S141–8.
- 9- Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;44(7121):881–7.
- 10- Dolan SE, Frontera W, Librizzi J, et al. Effects of a supervised home-based aerobic and progressive resistance training regimen in women infected with human immunodeficiency virus: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2006;166(11):1225-31.
- 11- Escoté X, Megia A, López- Dupla M, et al. A study of fatty acid binding protein 4 in HIV- 1 infection and in combination antiretroviral therapy- related metabolic disturbances and lipodystrophy. *HIV Med*. 2011;12(7): 428-37.
- 12- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, et al. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007; 39:175-91.
- 13- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116:39–48.
- 14- Freitas P, Santos AC, Carvalho D, et al. Fat mass ratio: an objective tool to define lipodystrophy in hiv-infected patients under antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Densitometry : The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2010;13(2):197–203.
- 15- Freitas P, Carvalho D, Santos AC, et al. Adipokines, hormones related to body composition, and insulin resistance in HIV fat redistribution syndrome. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):1-13.
- 16- Garcia A, Fraga GA, Vieira-Jr RC, et al. Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. *J Sports Sci*. 2014;32(8):785-92.
- 17- Gastebois C, Villars C, Drai J, et al. Effects of training and detraining on adiponectin plasma concentration and muscle sensitivity in lean and overweight men. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(11-12), 2135-44.
- 18- Grunfeld C, Pang M, Shigenaga JK, et al. Serum leptin levels in Acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12): 4342-6.

- 19- Houde AA, Légaré C, Biron S, et al. Leptin and adiponectin DNA methylation levels in adipose tissues and blood cells are associated with BMI, waist girth and LDL-cholesterol levels in severely obese men and women. *BMC Med Genet.* 2016;16(1):1.
- 20- Jones SP, Doran DA, Leatt PB, et al. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS.* 2001;15(15):2049-51.
- 21- Kang SM, Yoon JW, Ahn HY, et al. Android fat depot is more closely associated with metabolic syndrome than abdominal visceral fat in elderly people. *PLoS One.* 2011;6(11):e27694.
- 22- Katzmarzyk PT, Leon AS, Rankinen T, et al. Changes in blood lipids consequent to aerobic exercise training related to changes in body fatness and aerobic fitness. *Metabolism.* 2001;50(7): 841-8.
- 23- Kim SK, Park SW, Hwang IJ, et al. High fat stores in ectopic compartments in men with newly diagnosed type 2 diabetes: an anthropometric determinant of carotid atherosclerosis and insulin resistance. *Int J Obes (Lond).* 2010;34:105–10.
- 24- Koethe JR, Hulgán T, Niswender K. Adipose tissue and immune function: a review of evidence relevant to HIV infection. *J Infect Dis.* 2013; jit324.
- 25- Lago F, Gómez R, Gómez-Reino JJ, et al. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends Biochem Sci.* 2009;34(10):500-10.
- 26- Lloyd-Smith E, Brodtkin E, Wood E, et al. Impact of HAART and injection drug use on life expectancy of two HIV-positive cohorts in British Columbia. *AIDS.* 2006;20(3):445-50.
- 27- McGown C, Birerdinc A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clin Liver Dis.* 2014;18(1):41-58.
- 28- Morimoto HK, Simão ANC, Almeida ERD, et al. Role metabolic syndrome and antiretroviral therapy in adiponectin levels and oxidative stress in HIV-1 infected patients. *Appl Nutr Invest.* 2014;30:(2014): 1324-30.
- 29- O'Brien K, Nixon S, Glazier RH, et al. Progressive resistive exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. *Cochrane Libr.* 2004(4): CD004248.
- 30- O'Brien K, Nixon S, Tynan AM, et al. Aerobic exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. *Cochrane Libr.* 2010;(8):CD001796.
- 31- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation.* 2003;107(5):671-4.

- 32- Pi-Sunyer FX. The epidemiology of central fat distribution in relation to disease. *Nutr Rev.* 2004;62:S120–6.
- 33- Prabha C, Karthia C, Soluochana D, et al. Impact of tuberculosis on serum leptin levels in patients with HIV infection. *Horm Res.* 2005;63:228-33.
- 34- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836–43.
- 35- Robinson F, Lauretta P, Quinn T, et al. Effects of high-intensity endurance and resistance exercise on HIV metabolic abnormalities: a pilot study. *Biol Res Nurs.* 2007;8(3):177-85.
- 36- Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 2010;(8):2–9.
- 37- Tanaka H, Monahan KD. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):153-6.
- 38- Tasca KI, Caleffi JT, Correa CR, et al. The Initial Months of Antiretroviral Therapy and Its Influence on AGEs, HMGB1, and sRAGE Levels in Asymptomatic HIV-Infected Individuals. *Mediators Inflamm.* 2016 (2016).
- 39- Van HV, Reynisdottir S, Eriksson P, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes.* 1999;47:913-917.
- 40- Vianna MVA, Seixas-da-Silva IA, Gomes A. et al. Efeito do exercício físico sobre o perfil lipídico de mulheres HIV+ dislipidêmicas sob tratamento com HAART. *Rev SOCERJ.* 2009;22(4):225-229.

### 4.3 Estudo Experimental 1

O artigo apresentado a seguir encontra-se nas normas de submissão da “*Current HIV Research*”, no entanto, no presente documento, ele será apresentado na Língua Portuguesa.

#### TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PROMOVEU ALTERAÇÕES METABÓLICAS E MORFOLÓGICAS EM MODELO EXPERIMENTAL COM CAMUNDONGOS

##### RESUMO

O objetivo do presente estudo foi investigar o efeito do tratamento da combinação de diferentes medicamentos antirretrovirais (Lopinavir/Ritonavir, Zidovudina e Lamivudina) sobre indicadores bioquímicos plasmáticos e morfologia do tecido adiposo branco em camundongos machos saudáveis. Quarenta camundongos albinos Swiss com 60 dias foram divididos em 2 grupos, os quais foram submetidos a gavagens gastroesofágicas diárias de TARV (n=20) ou salina (n=20). O grupo TARV recebeu por 60 dias a combinação de: Zidovudina (150 mg/kg) + Lamivudina (75 mg/kg) mais Lopinavir/Ritonavir (200/50 mg/kg). Após o período de intervenções, os animais foram eutanasiados, retirados os tecidos e 1 ml de sangue foi coletado para realização das análises metabólicas. Os coxins de gordura retroperitoneal, periepididimal, mesentérico e inguinal foram removidos e pesados. A distribuição dos dados foi analisada pelo teste Shapiro-Wilk. Para os dados normais, comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste t para amostras independentes, enquanto as variáveis não paramétricas foram comparadas usando o teste U de Mann-Whitney. O grupo TARV apresentou o coxim periepididimal 28,5% mais leve se comparado ao grupo controle, além de reduções de 18,6% na somatória total do tecido adiposo branco e de 19,4% na somatória do tecido branco visceral. Maiores níveis plasmáticos de colesterol total e triglicerídeos foram observados no grupo TARV se comparado ao controle. Nesse sentido, conclui-se que a TARV combinada foi capaz de induzir fenótipo lipodistrófico, caracterizado por alterações morfológicas e metabólicas relacionadas ao tecido adiposo em camundongos eutróficos.

**Palavras-chave:** Terapia antirretroviral; lipodistrofia, camundongos.

##### ABSTRACT

The objective of this study was to investigate the effects of ART treatment with a combination of different medicines (Lopinavir/Ritonavir, Zidovudine, and Lamivudine) on the induction of metabolic and white adipose tissue morphological modifications in male healthy mice. Forty male mice of the albino Swiss strain, 60 days old, were divided into 2 groups, which were submitted to daily gastroesophageal gavage of ART (n=20) or saline (n=20). The ART group received the following drug therapy combination for 60 days: Zidovudine (150 mg/kg) + Lamivudine (75 mg/kg) plus Lopinavir/Ritonavir (200/50 mg/kg). After treatment animals were euthanized, 1 ml of blood collected from the inferior vena cava in order to perform the

metabolic analyses and the following fat pads removed and weighed: retroperitoneal, periepididymal, mesenteric and inguinal. To data analyses the distribution was tested using the Shapiro-Wilk; for data with normal distribution the comparison between groups was performed using the t test for independent samples, while nonparametric variables were tested using the Mann-Whitney U test. ART group presented a 28.5% lighter periepididymal fat pad weight when compared to the control group, also, a 18.6% reduction in the sum of total white adipose tissue and 19.4% in the sum of visceral adipose tissue depots were observed. Metabolic analyses revealed fasting total cholesterol and triglyceride were higher in ART when compared to control. Taken together, our data shown the combination of ART was able to provide a partial lipodystrophy phenotype, followed by metabolic alterations such as hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in male mice.

**Key words:** Antiretroviral Therapy, lipodystrophy and mice.

## INTRODUÇÃO

A terapia antirretroviral (TARV) tem por objetivo diminuir a morbidade e mortalidade de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), melhorando sua qualidade e expectativa de vida. Essa terapia é composta por drogas de diferentes classes, como Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos, Inibidores de Transcriptase Reversa Não-análogos de Nucleosídeo, Inibidores de Protease, Inibidor de Fusão, Inibidores de Integrase e Inibidor de CCR5. Essas classes de drogas, quando associadas, recebem a denominação de TARV combinada, a qual potencializa a defesa do organismo ao vírus da imunodeficiência humana HIV(1), aumentando a expectativa de vida dos pacientes, a qual chega a 2/3 da expectativa de vida da população normal (2).

Nesse sentido, atualmente o Ministério da Saúde disponibiliza gratuitamente a TARV e preconiza, inicialmente, a combinações de três antirretrovirais, sendo dois Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos associados a um Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo, como por exemplo, Tenofovir + Lamivudina + Efavirez. O paciente pode iniciar o tratamento medicamentoso a partir do seu diagnóstico, pois além de combater o vírus precocemente a terapia inicial tem o objetivo de diminuir o risco de transmissão da doença e aumentar a expectativa de vida do portador (1). No entanto,

apesar desses benefícios, essa terapia ainda é muito investigada por causar severos efeitos colaterais.

Um dos efeitos mais prevalentes da TARV é a síndrome da lipodistrofia, a qual afeta em torno de 40 a 80% dos pacientes em tratamento (3,4). Caracterizada morfologicamente pela lipoatrofia de face, membros e glúteos bem como acúmulo de gordura na região cervical e abdominal, essa síndrome está associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, baixos níveis de HDL, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, acidose láctica e elevada concentração plasmática de transaminases hepáticas (5,6).

Nesse sentido, inúmeros fatores têm sido associados ao desenvolvimento da lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV. Carr (7) reuniu dados de diversos estudos de Coorte e sintetizou os potenciais fatores de risco, sendo eles: idade, tempo de utilização da TARV, sobretudo o uso de inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa e inibidores de protease. Associações menos claras entre os estudos também foram verificadas com gênero, tempo de diagnóstico da aids, contagem de linfócito TCD4+, resposta do tratamento a carga viral, baixo peso corporal pré-terapia, níveis de triglicerídeos após 1 ano de terapia, uso da combinação de Ritonavir e Saquinavir e, finalmente, uso de Estavudina.

Com a finalidade de melhor compreender as alterações morfológicas e metabólicas inerentes à lipodistrofia, estudos, *in vitro* e *in vivo* (modelos animais), têm sido desenvolvidos, os quais demonstraram alterações morfológicas no tecido adiposo em decorrência da utilização da TARV. Alguns mecanismos relacionados à lipodistrofia são explicados pela ação tóxica da terapia sobre o tecido adiposo, causando diminuição do acúmulo de triacilglicerol, supressão da diferenciação dos pré-adipócitos por meio da inibição da expressão de fatores de transcrição pró-adipogênicos, estímulo da morte celular por apoptose

dos adipócitos e diminuição na translocação dos transportadores de glicose insulino dependentes, como por exemplo, o GLUT4 (8-11).

Vale ressaltar que a maioria dos estudos não utilizou a combinação de diferentes drogas e diferentes classes de medicamentos, o que descaracteriza o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde, o qual recomenda que as primeiras linhas de tratamento sejam compostas por dois inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos associados a um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo ou a um inibidor de protease potencializado com Ritonavir (1).

Embora exista relação direta entre a utilização da TARV, ao longo dos anos, com a lipodistrofia, o tratamento, principalmente o de terapias combinadas, vem sendo fundamental para o aumento na expectativa de vida dos pacientes (12); entretanto, a alta prevalência da lipodistrofia tem contribuído para o abandono ao tratamento (13). Dessa forma, o desenvolvimento de modelos experimentais os quais mimetizem as características da lipodistrofia é de extrema relevância para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos com sua etiologia, visando a elaboração de estratégias de prevenção e tratamento efetivos.

Deste modo, o objetivo do presente estudo foi verificar os efeitos do tratamento com a combinação de diferentes medicamentos antirretrovirais na indução de alterações morfológicas e metabólicas, relacionadas à caracterização da síndrome lipodistrófica, em camundongos machos.

## **MÉTODOS**

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética Animal da Universidade Estadual de Maringá para atender ao que exige a Resolução nº 03/2006 (Parecer ns. 041/2014 e 119/2014).

Foram utilizados 40 camundongos machos, eutróficos, da linhagem Swiss, com 60 dias de idade, mantidos em gaiolas individuais em condições controladas de temperatura ( $23 \pm 2^\circ\text{C}$ ) e fotoperíodo claro/escuro de 12 horas. Os animais receberam dieta padrão balanceada (marca Nuvlab) e água *ad libitum*.

No início do protocolo experimental, os camundongos foram divididos em 2 grupos, os quais foram submetidos, por 60 dias, a gavagem gastroesofágica, diariamente. O grupo TARV (n=20) recebia a combinação dos seguintes medicamentos: Zidovudina (AZT) 150 mg/kg + Lamivudina (3TC) 75 mg/kg + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) 200/50 mg/kg (figura 1). Os medicamentos eram diariamente macerados, peneirados e diluídos em 4 ml de solução salina (0,9% de NaCl) para serem administrados aos animais. Dessa forma obtinha-se uma solução de 4 ml contendo 250 mg de Kaletra e 225mg de Biovir. Foram escolhidas essas combinações de medicamentos por fazerem parte do protocolo para o tratamento do HIV/aids preconizado pelo Ministério da Saúde brasileiro (1). O grupo controle (n=20) recebia, diariamente, apenas o mesmo volume de solução salina. O tratamento ocorreu por um período de 60 dias.

Ao longo do período experimental, foram registradas ingestões hídrica e alimentar bem como o peso corporal dos animais.

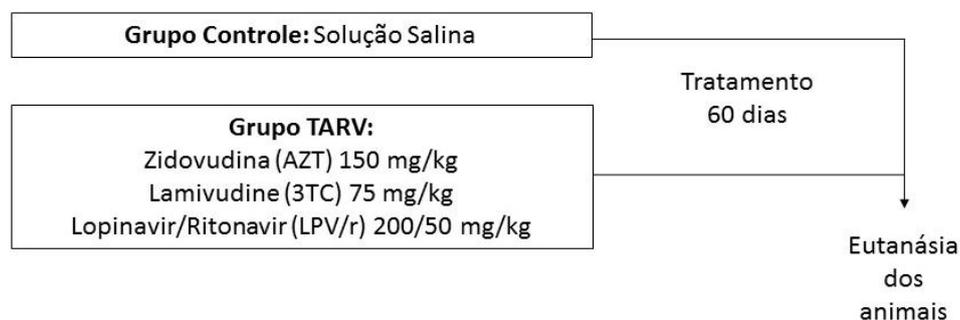


Figura 1 – Delineamento experimental.

### *Coleta e análise dos tecidos*

Ao final do período experimental, os animais foram anestesiados e eutanaseados, via intramuscular, com a mistura de  $80 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de cetamina +  $15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de xilazina. Na sequência, os animais foram submetidos a uma laparotomia mediana para a coleta de 1 mL de sangue a partir da veia cava inferior e remoção dos coxins de tecido adiposo branco viscerais retroperitoneal, epididimal, mesentérico e subcutâneo da região inguinal para análise da massa dos mesmos.

### *Análises bioquímicas*

Amostras de sangue foram imediatamente centrifugadas para obtenção do plasma, a partir do qual foram determinados colesterol total, triglicerídeos, glicose, aspartato amino transferase (AST), alanino amino transferase (ALT) e creatina quinase total (CK) (*Kits* comerciais Gold Analisa, MG, Brasil) em espectrofotômetro modelo BIO 2000 (Marca Bio Plus).

### *Isolamento e análise morfológica dos adipócitos*

Amostras dos tecidos adiposos subcutâneo e visceral foram utilizados para realização da técnica de isolamento dos adipócitos, protocolo esse modificado de Rodbell (14). Os tecidos foram inseridos em 4 ml de tampão digestivo (DMEM / HEPES 25 mM, soro albumina bovina fração V (BSA) a 4%, colagenase II 1,25 mg/ml, pH 7,4 a 37°C). Em seguida as amostras foram fragmentadas com tesoura fina e incubadas por 30 minutos (37°C) sob agitação constante (150 rpm em banho-maria de agitação orbital – modelo MA 095, marca Marconi). Após a digestão, a amostra foi filtrada e lavada três vezes com 25 ml de tampão HEPES 20 mM contendo BSA a 1%, piruvato de sódio 1 mM, sem glicose, pH 7,4 e mantido a 37°C (tampão EARLE/HEPES/BSA). Após a terceira lavagem, a suspensão celular

foi colocada em lâmina histológica e realizada a análise morfométrica por meio da mensuração aleatória do diâmetro de 100 adipócitos por camundongo (Image-Pro Plus 4.5 – Media Cybernetics®).

#### *Análise dos dados*

A distribuição dos dados foi testada por meio do teste Shapiro Wilk. Para os dados com distribuição normal, a comparação entre os grupos foi realizada pelo teste t para amostras independentes, respeitando os pressupostos de igualdade das variâncias (teste de Levene), ao passo que as variáveis não paramétricas foram testadas pelo teste U de Mann-Whitney. A significância adotada foi de 5%.

## RESULTADOS

O peso corporal dos animais não apresentou diferença entre os grupos controle e TARV ao longo do experimento (figura 2). Da mesma forma, ingestões alimentar e hídrica não foram diferentes entre os grupos.

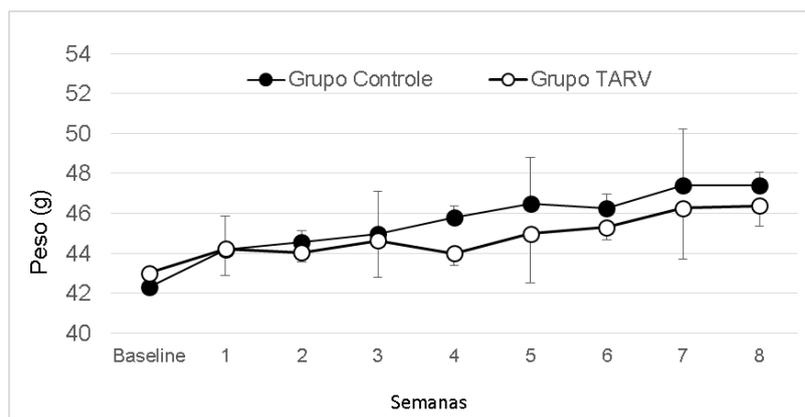


Fig 2. Peso corporal dos animais do grupo controle (n=20) e grupo TARV (n =20) ao longo do experimento. Valores mostram média e desvio padrão.

A tabela 1 mostra que o grupo TARV apresentou menores valores ( $P < 0,05$ ) nos pesos absolutos da gordura epididimal (-28,5%), no somatório dos depósitos de tecido adiposo branco (-18,7%) e no somatório dos depósitos de tecido adiposo visceral (-19,4%) em relação ao grupo controle.

Tabela 1. Peso absoluto dos coxins adiposos de diferentes regiões de camundongos submetidos a 60 dias de terapia antirretroviral (TARV) e controles.

Variável (Unidade de medida)	Controle (n=19)	TARV (n=18)	$\Delta$ %	<i>P</i>
Periepididimal (g)	1,04 ± 0,27	0,75 ± 0,34	-28,5	<b>0,001</b>
Retroperitoneal (g)	0,28 ± 0,12	0,22 ± 0,11	-22,0	0,131
Mesentérica (g)	0,67 ± 0,17	0,64 ± 0,18	-4,0	0,346
Inguinal (g)	0,51 ± 0,17	0,43 ± 0,16	-16,1	0,120
Marrom (g)	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,01	-7,2	0,423
$\Sigma$ TAB (g)	2,52 ± 0,67	2,05 ± 0,73	-18,7	<b>0,021</b>
$\Sigma$ TAV (g)	2,00 ± 0,54	1,61 ± 0,58	-19,4	<b>0,016</b>

Valores expressos em média ± erro padrão da média (EPM). Legenda:  $\Sigma$  TAB = somatório de coxins do tecido adiposo branco;  $\Sigma$  TAV = somatório de coxins do tecido adiposo visceral.

Nas figuras 3 e 4 pode-se observar que não foi observada diferenças ( $P < 0,05$ ) no diâmetro dos adipócitos periepididimais e inguinais entre os grupos (figuras 3 e 4).

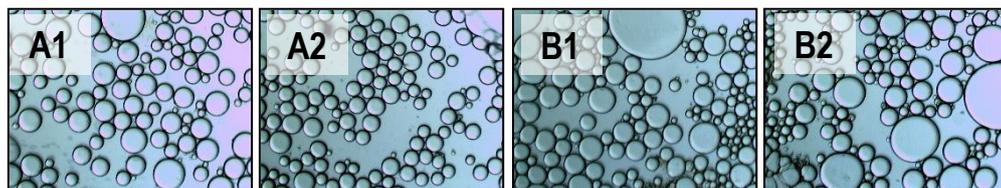


Figura 3. Fotomicrografia do tecido adiposo periepididimal (A) e inguinal (B) de camundongos controles (1) e tratados com TARV (2). Isolamento dos adipócitos pelo método de colagenase, imagem captura em objetiva de 10X, através do software ImageProplus.

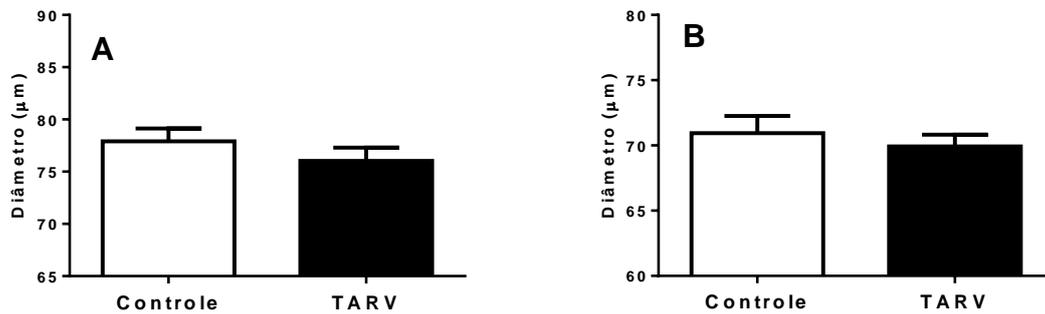


Figura 4. Diâmetro dos coxins periepididimal (A) e inguinal (B) entre os camundongos controle e tratados com TARV. Dados representados como Média  $\pm$  Erro Padrão.

No que se refere às variáveis metabólicas os  $\Delta\%$  de colesterol total (20%) e triglicerídeo (36%) foram maiores no grupo TARV em relação ao controle. Ainda, os níveis de AST, em  $\Delta\%$ , foram menores no grupo TARV, ao passo que a razão ALT/ALT mostrou-se mais elevada ( $\Delta\%$ ) nesse mesmo grupo.

Tabela 2. Parâmetros bioquímicos plasmáticos de camundongos controle e tratados com terapia antirretroviral (TARV) por 60 dias.

Variável (Unidade de medida)	Controle (n=19)	TARV (n=18)	$\Delta\%$	<i>P</i>
Glicose(mg/dl)	292,7 $\pm$ 53,5	304,3 $\pm$ 57,3	4,0	0,528
Colesterol Total(mg/dl)	160,3 $\pm$ 26,2	201,4 $\pm$ 33,6	25,6	<b>0,0002</b>
Triglicerídeos(mg/dl)	74,7 $\pm$ 29,8	116,6 $\pm$ 26,8	56,1	<b>0,0001</b>
AST (U/L)	21,5 $\pm$ 4,4	27,4 $\pm$ 9,0	27,4	0,087
ALT (U/L)	42,0 $\pm$ 7,7	34,2 $\pm$ 9,6	-18,6	<b>0,011</b>
AST/ALT	0,52 $\pm$ 0,03	0,88 $\pm$ 0,58	69,2	<b>0,0004</b>
CK (U/L)	135,4 $\pm$ 98,1	101,8 $\pm$ 40,9	-24,8	0,436

AST - transaminase glutâmica pirúvica, ALT – Transaminase glutâmica oxalacética, CK – Creatina quinase. Valores expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (EPM).

## DISCUSSÃO

Apesar da necessidade de utilização da TARV para o controle e combate ao HIV/aids, sabe-se que esses medicamentos causam diversos efeitos colaterais (1), semelhantes aos observados no presente estudo, como alterações em diferentes tecidos adiposos associadas a desordens metabólicas.

Para entender melhor os efeitos colaterais produzidos pelo uso da TARV, incluindo a lipodistrofia, faz-se necessária a intervenção em modelos animais. Dentre os estudos dessa natureza, observa-se que os mesmos adotaram o uso apenas de medicamentos isolados e não suas combinações, como é efetivamente utilizado no combate à doença, o que talvez possa ter produzido resultados distantes da realidade (15,16).

Como hipóteses de nosso estudo, acreditávamos que a TARV combinada, semelhante àquela utilizada em seres humanos, proporcionaria um modelo animal de indução da lipodistrofia. Essa hipótese foi parcialmente confirmada, visto que alterações metabólicas e morfológicas significativas foram observadas, como o aumento dos níveis plasmáticos de triglicerídeos e colesterol total bem como redução de alguns coxins de tecido adiposo, sobretudo na região periepididimal.

No entanto, embora em seres humanos a TARV seja responsável por causar hepatotoxicidade, especialmente quando na presença de hepatite e / ou uso continuado de álcool (17), tanto nosso estudo como outros não observaram efeito tóxico quando comparado ao grupo controle ao se avaliar AST e ALT (18,19).

Apesar da ocorrência de redução (lipoatrofia) nos coxins de tecido adiposo periepididimal isolado e nos somatórios de TAB e TAV, quando analisado o diâmetro dessas células, nenhuma diferença foi verificada entre os grupos, o que sugere que a lipoatrofia observada não parece estar relacionada a alterações celulares, mas, sim, à remodelação do tecido adiposo, como sugerido por Prot e colaboradores (15).

Tal fato nos alerta para os danos que a medicação isoladamente pode causar isso porque, em seres humanos, diferentes estudos demonstraram que o estilo de vida, dieta e estágio da doença (valores de TCD4+ e carga viral) e baixo peso corporal antes da terapia, podem ser determinantes para o aparecimento de fatores de risco metabólicos, facilitando, assim, o desenvolvimento da síndrome da lipodistrofia para a população soropositiva (7). No entanto, em nosso estudo, os animais de ambos os grupos (controle e TARV) foram alimentados rigorosamente com a mesma dieta e não diferiram quanto às ingestões alimentar e hídrica e, sendo o grupo TARV não infectado pelo vírus HIV, tornou possível verificar essas alterações somente pela influência das drogas administradas de forma combinada.

Um dos grandes questionamentos ao respeito do desenvolvimento da lipodistrofia são as diferentes respostas existentes entre as distintas regiões do tecido adiposo branco. Em seres humanos, verificam-se alterações morfológicas como lipoatrofia de face, membros e glúteos e acúmulo de gordura na região cervical e central, além das disfunções metabólicas (5-7).

Em modelos *in vitro*, ao partir da verificação do efeito das drogas em culturas de células derivadas de diferentes depósitos, os autores observaram a indução parcial de características da lipoatrofia nestas células, porém com respostas muito mais acentuadas naquelas derivadas do tecido adiposo periepididimal se comparado ao inguinal (16).

As alterações metabólicas verificadas no presente estudo, tais como aumento nas concentrações plasmáticas de triglicédeos e colesterol total plasmáticos são características da dislipidemia observada na síndrome da lipodistrofia associada ao HIV. Diversos estudos avaliaram os mecanismos responsáveis por essas alterações. Adler-Wailes *et al.* (20) avaliaram o efeito do inibidor de protease Ritonavir *in vitro* e verificaram perturbações no metabolismo dos ácidos graxos, estimulando a elevação na hidrólise de triglicédeos mediado pelo aumento na expressão gênica e proteica da lipase sensível. Alterações observadas no metabolismo de ácidos graxos têm sido associadas com disfunção metabólica e podem, pelo

menos em parte, explicar as alterações na distribuição do tecido adiposo entre os diferentes depósitos de gordura comumente relatadas na síndrome da lipodistrofia associada ao HIV/aids observadas entre os pacientes tratados com Ritonavir.

A diminuição dos coxins de tecido adiposo no presente estudo pode ser explicada pelas ações dos inibidores de protease, particularmente em relação à diferenciação dos adipócitos via redução na expressão de fatores chaves relacionados com a adipogênese, como o receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR $\gamma$ ), *CCAAT/enhancer-binding protein* (C/EBP $\alpha$ ) seguida de aumento concomitante de apoptose celular (21-23).

A utilização do medicamento Kaletra<sup>®</sup> composto pelos inibidores de protease Lopinavir/Ritonavir já foi investigada em modelo animal e demonstrou redução da gordura periférica (15). Nessa investigação a respeito do Kaletra<sup>®</sup>, os autores verificaram que entre as dosagens de LPV/r de 100/25, 200/50 e 300/75, a de 200/50 foi considerada ideal, pois apresentou respostas expressivas sem causar a morte dos animais.

Com essa mesma droga e dosagem, Prot *et al.* (15) demonstraram resultados semelhantes ao presente estudo, como a evolução ao longo do período experimental do peso corporal dos animais tratados em relação ao controle, lipoatrofia de gordura inguinal e hipertrigliceridemia. Além disso, redução da adiponectinemia e leptinemia, hipercolesterolemia e hiperinsulinemia também foram verificados com a administração isolada do Kaletra<sup>®</sup> em modelo animal (24). Apesar de Pistell *et al.* (24) terem testado apenas uma medicação (Kaletra<sup>®</sup>) e não a combinação tal como preconizada para seres humanos, os efeitos observados foram muito próximos do presente estudo, o que pode sugerir que a associação das drogas não potencializaria esses efeitos colaterais, ao menos aqueles por nós investigados.

Estudos com essas combinações são mais comuns em seres humanos. Por exemplo, no estudo de Feeney *et al.* (23) foi verificado que 3 anos de terapia associada com os mesmos

medicamentos utilizadas no presente estudo (ZDV/3TC/LPVr) comparada ao uso de NVP/LPVr, promoveu maior declínio de gordura nos membros, tendência de diminuição do tecido adiposo subcutâneo bem como declínio de DNA mitocondrial no tecido adiposo subcutâneo. Esses dados suportam a hipótese de que a combinação específica de medicamentos pode ser um importante precursor em direção ao desenvolvimento da síndrome da lipodistrofia e da lipotoxicidade mitocondrial no tecido adiposo subcutâneo.

Nesse sentido, conclui-se que a combinação de Lopinavir/Ritonavir, Zivodudina e Lamivudina foi capaz de proporcionar, parcialmente, a indução da lipodistrofia com características de redução de depósitos de gordura e alterações metabólicas como hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia em camundongos machos eutróficos saudáveis. Assim, acredita-se que esse possa ser um modelo animal efetivo para investigações futuras sobre os mecanismos e alterações proporcionados pela combinação de medicamentos da TARV em modelos animais infectados pelos vírus HIV e que manifestem a aids.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecimentos aos serviços prestados pelas técnicas do laboratório Elizete Rosa dos Santos, Valéria Schoffen Romão e Márcia Fabrício.

## **DECLARAÇÃO DE FINANCIAMENTO, CONFLITOS DE INTERESSE**

Declaramos não haver conflito de interesse nessa investigação. Além disso, o trabalho desenvolvido foi realizado com apoio financeiro de bolsa de pós-graduação CAPES.

## **DECLARAÇÃO DE EXPERIMENTAÇÃO EM ANIMAIS**

Declaramos que toda a experimentação descrita no manuscrito foi realizada de acordo com padrões aceitos de cuidado animal, como descrito nas Diretrizes Éticas.

## REFERÊNCIAS

- 1- Brasil, Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. 2013.
- 2- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372(9635):293-299.
- 3- Jacobson, Denise L., et al. "Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1837-1845.
- 4- Segatto AFM, Freitas Junior IF, Santos VR, Alves KCP, Barbosa DA, Portelinha Filho AM, et al. Article / Artigo Lipodystrophy in HIV / AIDS patients with different levels of physical activity while on antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44(4):420–4.
- 5- Caron-Debarle, M.; Lagathu, C.; Boccara, F.; Vigouroux, C.; Capeau, J. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol Med* 2010;16(5):218–29.
- 6- Carr, A.; Samaras, K.; Burton, S. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hiperlipidaemia and insulin resistance in patients received HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51–F58.
- 7- Carr, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003;17:S141-S148.
- 8- Dowell, P.; Flexner, C.; Kwiterovich, P. O.; Lane, M. D. Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *J Biol Chem* 2000;275(52):41325–32.
- 9- Feeney, E. R.; Vonderen, M. G. A Van; Wit, F.; et al. Zidovudine/lamivudine but not nevirapine in combination with lopinavir/ritonavir decreases subcutaneous adipose tissue mitochondrial DNA. *AIDS (London, England)* 2012;26(17):2165–74, 2012.
- 10- Murata, H.; Hruz, P. W.; Mueckler, M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000;275(27): 20251–4.
- 11- Villarroja, J.; Diaz-Delfin, J.; Hyink, D.; et al. HIV type-1 transgene expression in mice alters adipose tissue and adipokine levels: towards a rodent model of HIV type-1 lipodystrophy. *Antivir Ther* 2010;15(7):1021–8, 2010.

- 12- Bartlett, John G. *Ten years of HAART: Foundation for the future*. 13th Conference on Retro. 2006.
- 13- Horne, R., Buick, D., Fisher, M., Leake, H., Cooper, V., & Weinman, J. Doubts about necessity and concerns about adverse effects: identifying the types of beliefs that are associated with non-adherence to HAART. *Int J STD AIDS*, v. 15, n.1, p. 38-44, 2004.
- 14- Rodbell M.: Metabolism of isolated fat cells. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. *J Biol Chem* 1964 ;239: 357.
- 15- Prot, Matthieu, et al. Long-term treatment with lopinavir-ritonavir induces a reduction in peripheral adipose depots in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(12):3998-4004.
- 16- Kovsan, Julia, et al. Depot-specific adipocyte cell lines reveal differential drug-induced responses of white adipocytes—relevance for partial lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296(2):E315-E322.
- 17- Bica, Ioana et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3):492-497.
- 18- Spinelli, Marilda Osti, et al. Perfil bioquímico dos animais de laboratório do biotério da Faculdade de Medicina da USP. *Rev Soc Bras Ciência Anim Lab* 2012; 1(1): 76-81.
- 19- Kamel, E. G., El-Emam, M. A., Mahmoud, S. S. M., Fouda, F. M., & Bayaomy, F. E. Parasitological and biochemical parameters in *Schistosoma mansoni*-infected mice treated with methanol extract from the plants *Chenopodium ambrosioides*, *Conyza dioscorides* and *Sesbania sesban*. *Parasitol Int* 2011;60(4):388-392.
- 20- Adler-Wailes, Diane C., et al. Long-term ritonavir exposure increases fatty acid and glycerol recycling in 3T3-L1 adipocytes as compensatory mechanisms for increased triacylglycerol hydrolysis. *Endocrinol* 2010;151(5): 2097-2105.
- 21- Dowell, Paul, et al. Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *J Biol Chem* 2000;275(52): 41325-41332.
- 22- Wentworth, J. M., T. P. Burris, and V. K. Chatterjee. HIV protease inhibitors block human preadipocyte differentiation, but not via the PPARgamma/RXR heterodimer. *J Endocrinol* 2000; 164(2): R7-R10.
- 23- Zhang, Bei, et al. "Inhibition of adipocyte differentiation by HIV protease inhibitors." *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84(11): 4274-4277.

- 24-Pistell, Paul J., et al. Metabolic and neurologic consequences of chronic lopinavir/ritonavir administration to C57BL/6 mice. *Antiviral research* 2010;88(3): 334-342.
- 25-Feeney, Eoin R., et al. Zidovudine/lamivudine but not nevirapine in combination with lopinavir/ritonavir decreases subcutaneous adipose tissue mitochondrial DNA. *AIDS* 2012;26(17):2165-2174.

## 4.4 Estudo Experimental 2

O artigo apresentado a seguir encontra-se nas normas de submissão do “*Journal of Sports Sciences*”, no entanto, no presente documento, será apresentado na Língua Portuguesa.

### 4 SEMANAS DE TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NÃO REVERTEU OS EFEITOS DELETÉRIOS DA TARV EM CAMUNDONGOS

#### RESUMO

O advento da TARV proporcionou inúmeras modificações na vida de pessoas vivendo com HIV/aids, como por exemplo, maior expectativa de vida; por outro lado, pode causar efeitos colaterais, tal como a síndrome da lipodistrofia. Nesse sentido, alguns autores têm buscado alternativas para minimizar esses efeitos, como por exemplo, a prática regular de exercício físico. O objetivo do presente estudo foi verificar o efeito do treinamento físico em camundongos tratados cronicamente com medicamentos presentes na TARV e que apresentam alterações fisiológicas similares a pacientes sob a mesma terapia. Sessenta camundongos *Swiss* com 65 dias foram divididos em 2 grupos: Controle e TARV; posteriormente, foram subdivididos em treinado e sedentário, sendo: controle sedentário, controle treinado, TARV sedentário e TARV treinado. Os grupos TARV recebiam a administração diária de Zidovudina (AZT) 150 mg/kg + Lamivudina (3TC) 75 mg/kg + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) 200/50 mg/kg. Após 4 semanas de administração da TARV, os grupos treinados iniciaram rotina diária de treinamento aeróbico em esteira adaptada por 4 semanas. Foram avaliados peso dos coxins das regiões de tecido adiposo, perfil lipídico e expressão gênica de perilipina, adiponectina, CEBP $\alpha$ , aP2 e PPAR $\gamma$ . A região periepididimal apresentou redução significativa de peso no grupo TARV treinado. O mesmo não ocorreu com os demais parâmetros avaliados. Podemos concluir que 4 semanas de treinamento aeróbico não modificaram as características da lipodistrofia induzidas por 8 semanas de tratamento com TARV combinado em camundongos.

**Palavras-chave:** Terapia antirretroviral, camundongos, exercício físico, efeitos colaterais de medicamentos.

#### ABSTRACT

The advent of HAART has brought about numerous modifications in the lives of people living with HIV/AIDS, such as increased life expectancy, however it has also brought some side effects such as lipodystrophy syndrome. In this sense, some authors have sought alternatives which minimize these effects, such as the practice of physical exercise; animal models can assist in this process. Thus, the objective of this study was to investigate the effects of physical exercise in mice chronically treated with HAART medicine which present similar physiological alterations to human patients undergoing the same therapy. For this, 60 Swiss mice, with 65 days, were divided into 2 groups: Control and HAART, after which each group was subdivided into trained and sedentary groups, with the composition of the groups as follows: sedentary control, trained control, sedentary HAART, and trained HAART. The HAART groups received daily administration of Zidovudine (AZT) 150 mg/kg + lamivudine (3TC) 75 mg/kg + lopinavir/ritonavir (LPV/r) 200/50 mg/kg. After 4 weeks of drug

administration the training groups started a daily routine of aerobic training in adapted treadmill. The weight of the pads in adipose tissue regions, lipid profile, and gene expression of perilipin, adiponectin, CEBP $\alpha$ , aP2, and PPAR $\gamma$  were evaluated. The main results demonstrated that the periepididymal region presented a significant reduction in weight associated both with therapy and training. Moreover, none of the variables studied demonstrated a protective effect from the combination of exercise with HAART. Therefore, we conclude that the characteristics of lipodystrophy induced by 8 weeks of treatment with antiretroviral therapy (Lopinavir/Ritonavir, Zidovudine, Lamivudine) were not modified by 4 weeks of aerobic training.

**Key-words:** HAART, mice, exercise, side effects of medicines.

## INTRODUÇÃO

A síndrome da lipodistrofia (SLH) ocorre com alta prevalência entre pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) em tratamento com a terapia antirretroviral (TARV), variando entre 40% a 80% da população com HIV (Jacobson *et al.*, 2005). Caracterizada pela redução do tecido adiposo subcutâneo e/ou acúmulo de gordura visceral e cervical, a SLH está associada com alterações metabólicas como a hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, redução nos níveis de HDL, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, acidose láctica e elevada concentração plasmática de transaminases hepáticas (Caron-Debarle *et al.*, 2010; Carr *et al.*, 1998). Embora os mecanismos responsáveis pelo aparecimento da SLH não estejam bem estabelecidos, fatores como idade, tempo de infecção pelo vírus HIV, tempo de utilização da terapia antirretroviral (TARV), incluindo os inibidores análogos de nucleosídeo da transcriptase reversa e inibidores da protease, estão entre os fatores associados ao seu desenvolvimento (Carr, 2003).

Estudos realizados com em seres humanos, roedores e cultura de células (*in vitro*) demonstraram que a TARV está associada à toxicidade mitocondrial no tecido adiposo, podendo causar tanto supressão da diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos por meio da inibição da expressão de fatores de transcrição adipogênicos, como PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ , C/EBP $\beta$ , SREBP-1c, como aumento na expressão de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , e, consequentemente, apoptose celular (Prot *et al.*, 2006, Díaz-Delfín *et al.*, 2012, Dowell *et al.*, 2000; Feeney *et al.*, 2012; Murata *et al.*, 2000; Villarroya *et al.*, 2010).

Sob esse aspecto, muitas investigações têm sido realizadas na tentativa de observar os mecanismos e possíveis fatores para prevenção dessas alterações, como por exemplo, diferentes tipos de medicações, combinações das mesmas ou, ainda, exercício físico (Okada *et al.*, 2016; García-Viejo *et al.*, 2001; Pedro *et al.*, 2017).

Em seres humanos, resultados contraditórios são observados em relação aos efeitos do exercício físico, agudo e/ou crônico, em pacientes com HIV/aids acometidos ou não pela SLH. Especificamente em pacientes com SLH, os efeitos sobre perfil lipídico e gordura corporal são inconclusivos, pois fatores de confusão, como recomendações nutricionais e equipamentos para avaliação, têm contribuído para a variabilidade nos resultados (Pedro *et al.*, 2016). Dessa forma, o entendimento dos mecanismos envolvidos nessas alterações é fundamental para elucidar esses fenômenos.

Além disso, sabendo-se da recomendação do exercício físico regular para pessoas vivendo com HIV/aids, é de extrema importância verificar a interação do treinamento físico com a TARV e seus efeitos sobre a SLH. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi verificar o efeito de 4 semanas de treinamento aeróbio em camundongos tratados cronicamente com drogas presentes na TARV e que apresentam alterações fisiológicas similares a pacientes sob a mesma terapia.

## **MÉTODOS**

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética Animal da Universidade Estadual de Maringá para atender ao que exige a Resolução nº 03/2006 (Parecer nº 041/2014 e 019/2014).

Foram utilizados 60 camundongos machos da linhagem *Swiss* com 65 dias de vida no início do experimento, os quais foram mantidos em gaiolas individuais em condições controladas de temperatura ( $23 \pm 2^\circ\text{C}$ ) e fotoperíodo de 12 horas claro/12 horas escuro bem como alimentados com dieta padrão balanceada (marca Nuvilab) e água *ad libitum*.

Os animais foram divididos, após contrabalanceamento ponderal baseado na massa corporal, em quatro grupos: salina sedentário, salina treinado, TARV sedentário e TARV treinado. Todos os animais foram submetidos diariamente a gavagem gastroesofágica para administração dos medicamentos ou da solução de salina.

Diariamente (inclusive aos finais de semana), os grupos TARV recebiam uma solução contendo a combinação dos seguintes medicamentos: Zidovudina (AZT) 150 mg/kg + Lamivudina (3TC) 75 mg/kg + Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) 200/50 mg/kg (figura 1). Foram escolhidas essas combinações de medicamentos pelo fato de os mesmos fazerem parte da recomendação para o tratamento do HIV/aids preconizada pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2015). Após quatro semanas de tratamento, os animais pertencentes aos grupos controle treinado e TARV treinado foram submetidos a uma rotina de treinamento físico aeróbio diário (segunda-feira à sexta-feira), durante as quatro semanas seguintes de protocolo experimental (figura 1). Os animais sedentários não realizaram qualquer atividade. As ingestões alimentar e hídrica bem como peso corporal dos animais foram registrados semanalmente.

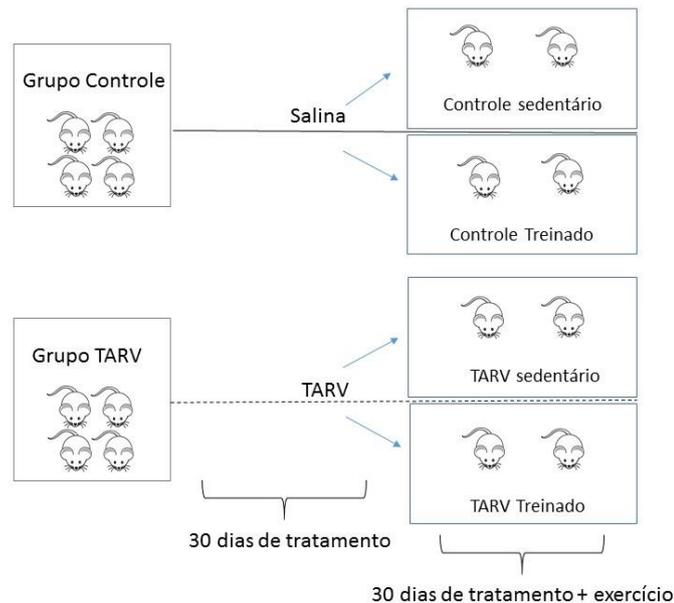


Figura 1 – Delineamento experimental.

#### *Determinação da velocidade pico (Vpico) em esteira rolante*

A Vpico foi considerada a máxima velocidade atingida pelos animais durante o teste incremental em esteira rolante. Quando o animal não finalizava seu último estágio, era realizado um ajuste levando em conta o tempo de permanência nesta velocidade. O cálculo para considerar seu desempenho no último estágio (mesmo que não finalizado) é apresentado a seguir (Kuipers *et al.*, 2003):

$$V_{pico} = \text{Vel. do último estágio} + \frac{\text{tempo de permanência do último estágio}}{\text{duração total do teste}} \times \text{incremento de vel.}$$

### Treino físico aeróbio

Os animais foram submetidos a um programa de treinamento físico aeróbio, 5 vezes por semana, com duração de 35 a 60 minutos, no período das 18h às 20h30min. O treinamento foi realizado em uma esteira rolante adaptada para camundongos após um período de adaptação ao movimento de corrida por três dias. A intensidade de treinamento foi determinada semanalmente e foi baseada no desempenho obtido no teste de Vpico supracitado (Picoli, 2016). Os animais foram agrupados por aptidão física e realizaram o treinamento de acordo com a descrição no quadro 1.

Quadro 1. Prescrição do treinamento físico aeróbio para camundongos baseado na VPico.

DURAÇÃO	AQUECIMENTO	TREINO	VOLTA A CALMA			
<b>SEMANA 1</b>						
Segunda	<b>TESTE Vpico</b>					
Terça	30'	5 min - 35% 5 min - 45%	10 min – 70%	5 min - 45%	5 min - 35%	
Quarta	35'		15 min – 70%			
Quinta	35'					
Sexta	40'		20 min – 70%			
<b>SEMANA 2</b>						
Segunda	<b>TESTE Vpico</b>					
Terça	40'	5 min - 35% 5 min - 45%	20 min – 70%	5 min - 45%	5 min - 35%	
Quarta	45'		25 min – 70%			
Quinta	45'					
Sexta	50'		30 min – 70%			
<b>SEMANA 3</b>						
Segunda	<b>TESTE Vpico</b>					
Terça	55'	5 min- 35% 5 min- 45%	35 min – 70%	5 min – 45%	5 min – 35%	
Quarta	60'		40 min-70%			
Quinta	60'					
Sexta	60'					
<b>SEMANA 4</b>						
Segunda	<b>TESTE Vpico</b>					
Terça à sexta	60'	5 min – 35%	5 min – 45%	40 min – 70%	5 min – 45%	5 min – 35%
Domingo	<b>TESTE Vpico</b>					

Nota: os valores percentuais de intensidade apresentados são referentes ao teste de VPico realizado semanalmente.

A duração da atividade foi incrementada gradativamente até que os animais realizassem o exercício com uma duração total de 60 min. O treinamento de cada segunda-feira foi substituído pelo teste de Vpico individual, para que fosse possível reajustar as intensidades e agrupá-los pela aptidão física durante as sessões de treinos semanais na esteira rolante. A esteira adaptada era composta por 8 raias, podendo treinar 8 animais de cada vez, assim de acordo com os resultados da Vpico, independente se o animal era do grupo controle ou TARV eram agrupados em subgrupos de treinamento de acordo com a intensidade que o animal deveria treinar, para respeitar a aptidão e intensidades individuais dos animais.

#### *Coleta e Análise dos Tecidos*

Ao final do período experimental, os animais foram pesados e anestesiados, via intramuscular, com a mistura de 80 mg/kg de cetamina + 15 mg/kg de xilazina e, em seguida, foram submetidos à laparotomia mediana para a coleta de 1 mL de sangue por pulsão cardíaca, e posteriormente, após centrifugação, armazenados em tubos de plástico de 2 mL e congelados em freezer -80C. Também foi realizada remoção do coração, rins e fígado e dos seguintes coxins de tecido adiposo branco: viscerais – retroperitoneal, epididimal e mesentérico; subcutâneo - inguinal. Dessa forma, a eutanásia ocorria em decorrência deste procedimento. Após a remoção dos tecidos, eles foram imediatamente pesados em uma balança de precisão, acondicionados em tubos criogênicos e armazenados em nitrogênio líquido para análises posteriores.

#### *Análises bioquímicas*

Amostras de sangue foram imediatamente centrifugadas para obtenção do plasma, a partir do qual foram determinados colesterol total, triglicerídeos e glicose de acordo com as especificações do fabricante (GoldAnalisa, Belo Horizonte-MG/Brasil) medidas por um analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-2000 (Bioplus, Barueri-SP/Brasil).

#### *Expressão Gênica*

Foi realizada extração de RNA das amostras de tecido adiposo branco periepididimal, as quais foram inicialmente fragmentadas com homogeneizador em tubos de plásticos de 2,0 mL contendo 1 ml de trizol (homogeneizado em 0,5 ml e depois colocado mais 0,5 ml) para 100-200 mg de amostra de tecido adiposo. Para esse volume, posteriormente foi acrescentado 200 µl de clorofórmio. Nas etapas seguintes para a extração de RNA seguiu-se as instruções do fabricante do kit (PureLink<sup>®</sup> RNA Mini Kit, Thermo Fisher<sup>®</sup>). O RNA foi quantificado no espectrofotômetro NanoDrop<sup>®</sup> (Thermo Fisher<sup>®</sup>). A reação de transcrição reversa seguiu as instruções do fabricante (Kit de transcriptase reversa, Thermo Fisher<sup>®</sup>). As amplificações por qPCR foram realizadas em duplicatas para os genes utilizando o kit Power Sybr Green PCR (Applied Biosystems) adicionados dos conjuntos de *primers* para cada gene (quadro 2).

As condições da reação foram 95°C durante 10 minutos, 95°C durante 15 segundos e 60°C por 1 minuto, por 40 repetições. As leituras da fluorescência foram realizadas pelo equipamento *step one plus* (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA, USA) a cada ciclo de amplificação e, posteriormente, analisados pelo *Step One Software* v2.1 (Applied Biosystems). Para o cálculo dos resultados dos fatores de transcrição foi utilizada a metodologia de  $2^{-\Delta\Delta CT}$  (Livak *et al.*, 2001). Três genes considerados como controle interno (HPRT1, 36B4 e Ciclofilina) foram usados para a testar a normalização dos genes alvos, sendo que dentre eles o primeiro (HPRT1) foi o mais adequado para o papel de gene de referência.

Quadro 2. Genes, número de acesso no PUBMED e sequência de *primers*.

Gene Alvo	Nº de Acesso	<i>Primers</i> (1) senso e (2) anti senso
HPRT1	NM_013556.2	(1) AGCAGTACAGCCCCAAAATG (2) ATCCAACAAAGTCTGGCCTGT
36B4	NM_007475	(1) TAAAGACTGGAGACAAGGTG (2) GTGTACTCAGTCTCCACAGA
Ciclofilina	NM_001025612.2	(1) TGCCGGAGTCGACAATGAT (2) TGGAGAGCACCAAGACAGACA
Adiponectina	NM_009605.4	(1) AGTAGAGTCCCGCAATGTTGCAGT (2) AGCCTGGAGAAGCCGCTTATATGT
Ap2	NM_024406.2	(1) ACGCCCAGTTTGAAGGAA (2) AATGTGTGATGCCTTTGTGG
Perilipina	NM_001113471.1	(1) TGGTGCTGTTGTAGGTCTTCTGGA (2) ATGTCAATGAACAAGGGCCCAACC
C/EBP $\alpha$	NM_001287514.1	(1) GTCAGTGGTCAACTCCAGCAC (2) CAAGAACAGCAACGAGTACCG
PPAR $\gamma$	NM_001308354.1	(1) ACCCTTGCATCCTTCACAAG (2) TCAGCTCTGTGGACCTCTCC

### Análise estatística

A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste Shapiro Wilk. Anova para medidas repetidas mista foi utilizada para avaliar o consumo hídrico, alimentar e peso dos animais durante o protocolo proposto. Anova One way ou Kruskal-Wallis (escolha de acordo com a distribuição dos dados) foram utilizadas para comparar entre os grupos as variáveis de: peso dos coxins, expressão de fatores de transcrição e variáveis metabólicas. O nível de significância adotado para as análises foi de 5%. E o tamanho do efeito calculado em todas as comparações usando a equação de Cohen ( $d = M1 - M2 / \sigma_{pooled}$ ) para todos os grupos em comparação com o controle (salina sedentário). O programa utilizado para as análises descritas foi o SPSS 20.0.

## RESULTADOS

### *Peso corporal e ingestões alimentar e hídrica*

Houve evolução do peso corporal dos animais ao longo do tempo, porém sem diferenças entre os grupos. As ingestões alimentar e hídrica não foram diferentes entre os grupos experimentais (dados não apresentados).

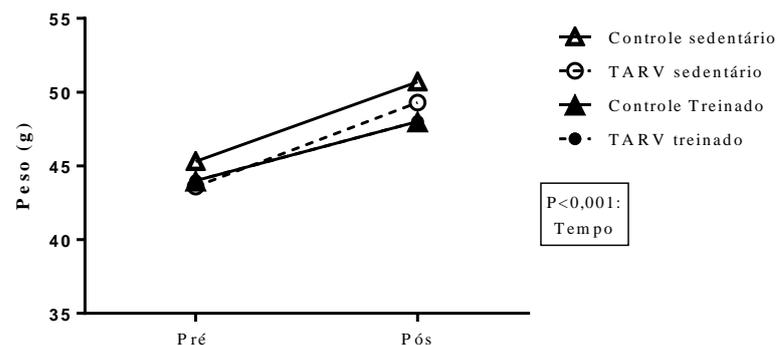


Figura 2. Evolução do peso corporal dos grupos experimentais pré e pós intervenções. Dados representados como média  $\pm$  desvio padrão. (Controle sedentário, n=15; Controle treinado, n=15; TARV treinado, n=14; TARV sedentário, n=14).

Os consumos alimentares e hídricos aumentaram ao longo do tempo sem diferenças entre os grupos experimentais (dados não apresentados).

### *Peso dos coxins adiposos*

A tabela 1 demonstra os valores do peso dos coxins dos tecidos adiposos periepididimal, retroperitoneal, mesentérico e inguinal. O peso da gordura periepididimal foi menor ( $P<0,05$ ) nos grupos TARV sedentário, controle treinado e TARV treinado em relação ao grupo controle sedentário. Os pesos das gorduras retroperitoneal e inguinal foram menores ( $P<0,05$ ) nos grupos controle treinado e TARV treinado em relação ao grupo controle sedentário. Não houve diferença estatística no peso do coxim mesentérico entre os grupos.

Tabela 1. Peso dos coxins de tecido adiposo após 8 semanas de protocolo experimental nos grupos controle sedentário, controle treinado, TARV sedentário, TARV treinado.

	Controle Sedentário	Controle Treinado	TARV Sedentário	TARV treinado	<i>P</i>
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Periepididimal (g)	0,93±0,35	0,70±0,26*	0,64±0,19*	0,50±0,12*	<b>0,007</b>
Retroperitoneal (g)	0,28±0,11	0,17±0,09*	0,20±0,08	0,16±0,14*	<b>0,001</b>
Mesentérica (g)	0,69±0,28	0,61±0,17	0,56±0,12	0,54±0,14	0,194
Inguinal (g)	0,54±0,17	0,37±0,13*	0,40±0,15	0,33±0,09*	<b>0,001</b>

\*diferente do grupo controle sedentário. Dados representados como média ± desvio padrão. (Controle sedentário, n=15; controle treinado, n=15; TARV treinado, n=14; TARV sedentário, n=14).

A figura 3 apresenta o tamanho do efeito das diferenças dos tecidos adiposos dos grupos em relação ao controle sedentário.

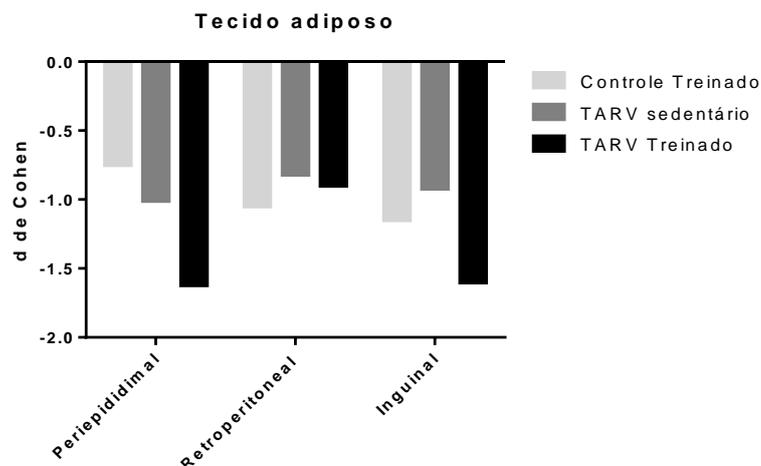


Figura 3. Tamanho do efeito das medidas de peso do tecido adiposo (periepididimal, retroperitoneal e inguinal) em relação ao grupo controle sedentário.

### Expressão gênica de marcadores adipogênicos

A figura 4 mostra que as expressões gênicas de Perilipina, Adiponectina e CEBP $\alpha$ , aP2 e PPAR $\gamma$ . Diferenças foram observadas entre os grupos TARV treinado vs. TARV sedentário ou controle sedentário na expressão de Perilipina, Adiponectina e CEBP $\alpha$ .

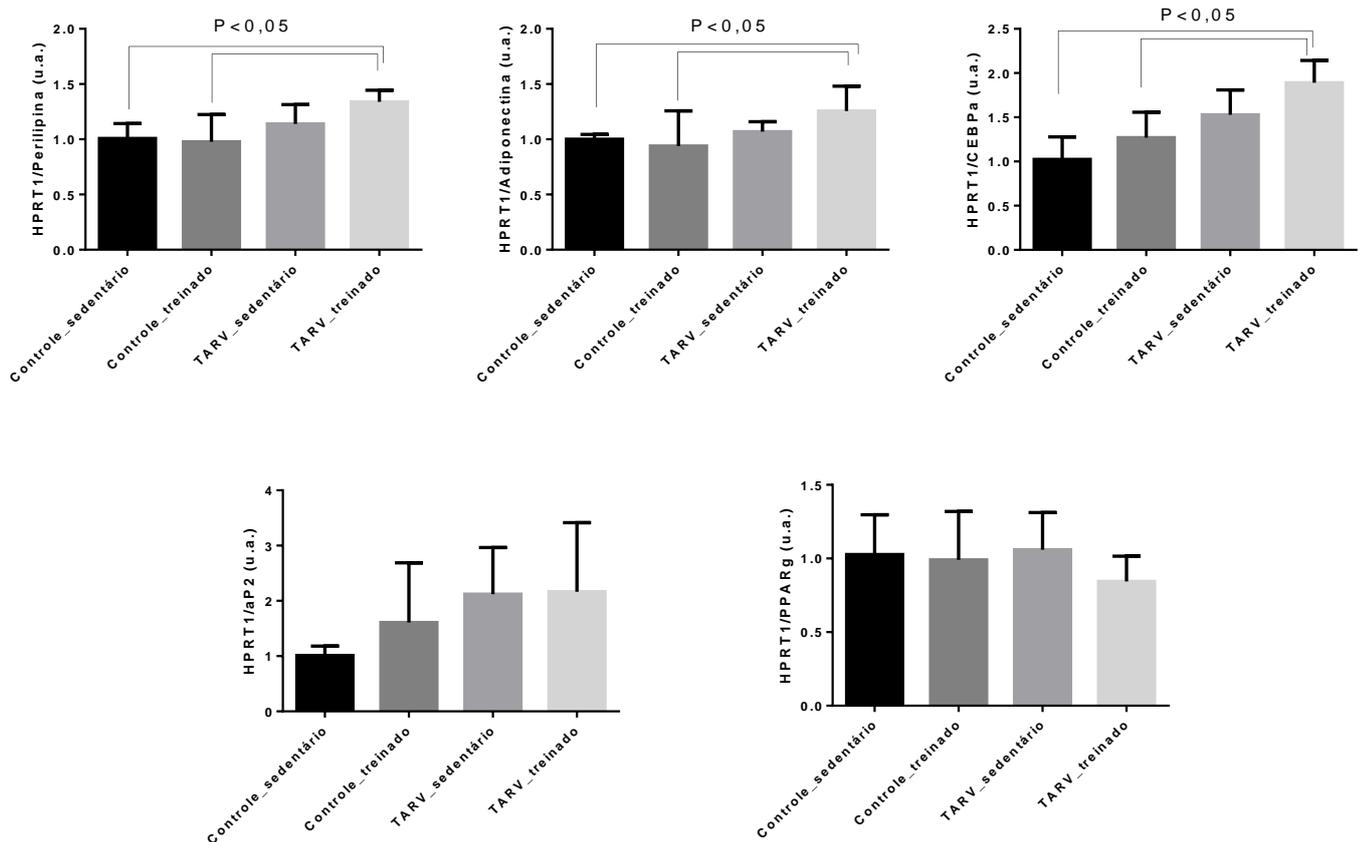


Figura 4. Expressão dos transcritos de perilipina, adiponectina, CEBP $\alpha$ , aP2, PPAR $\gamma$  no tecido adiposo da região periepídídima (n=22). Os dados apresentados são relativos ao gene de referência HPRT1. Dados representados como média e desvio padrão. (Controle sedentário, n=5; Controle treinado, n=5; TARV treinado, n=6; TARV sedentário, n=6).

A tabela 2 apresenta indicadores do perfil lipídico dos animais. Diferenças significativas foram observadas na glicemia entre os grupos controle treinado vs. Controle sedentário ou TARV sedentário. Para o colesterol total foram verificadas diferenças, no entanto não foi possível localizá-las pelo teste de *post hoc*s. As diferenças encontradas ficam mais evidentes por meio da análise do tamanho do efeito na figura 5.

Tabela 2. Níveis plasmáticos de glicose, colesterol total e triglicerídeo entre os grupos Controle Sedentário, Controle Treinado, TARV Sedentário, TARV Treinado.

	Controle Sedentário	Controle Treinado	TARV Sedentário	TARV Treinado	P
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Glicose	259,0±23,0	226,4±23,7*#	270,1±34,4	247,6±34,6	<b>0,002</b>
Colesterol Total	100,3±14,0	101,0±17,8	115,6±21,7	114,0±10,8	<b>0,021</b>
Triglicerídeo	88,6±27,2	102,9±39,1	101,6±45,6	92,2±21,8	0,620

\*diferente Controle sedentário; #diferente TARV sedentário. Nota: Na variável de colesterol total não foi localizada diferença pelo post hoc) (Controle sedentário, n=15; controle treinado, n=15; TARV treinado, n=14; TARV sedentário, n=14). Dados representados como média ± desvio padrão.

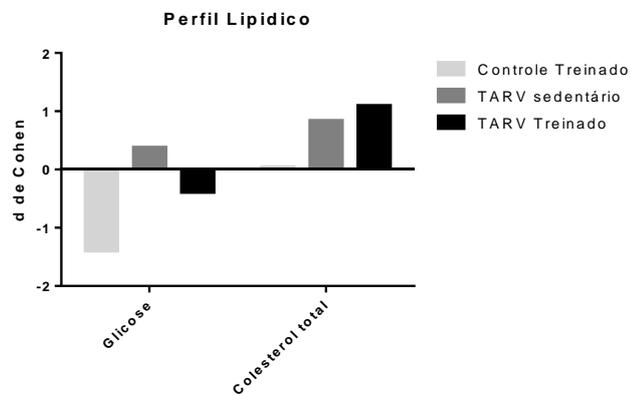


Figura 5. Tamanho do efeito das medidas de glicose e colesterol total em relação ao grupo controle sedentário.

## DISCUSSÃO

Como principais resultados do nosso estudo, verificamos que a TARV de forma isolada ou associada ao treinamento físico aeróbico reduziram o peso do tecido adiposo branco na região periepididimal. As regiões dos tecidos adiposos inguinal e retroperitoneal sofreram apenas efeito do treinamento, sem qualquer influência da terapia. Nas expressões gênicas dos marcadores adipogênicos da região periepididimal não houve efeito isolado da TARV e/ou do treinamento físico aeróbico. Em relação às variáveis metabólicas, não foi denotado efeito protetor advindo da associação da TARV ao treinamento aeróbico, sendo os resultados positivos obtidos pelo grupo apenas treinado que não fazia o uso da TARV.

*Tecido adiposo - Peso e expressão de fatores de transcrição*

No tecido adiposo periepídídimal foi avaliada a expressão de genes adipogênicos clássicos como forma de correlação entre os eventos (genótipo x fenótipo). Tendo o tecido periepídídimal reduzido com o efeito do treinamento e sua magnitude de redução superior quando associado a TARV, esperávamos que as expressões de muitos dos fatores investigados tivessem reduzido com o treinamento e com a terapia. Contrariamente, alguns dos fatores não apresentaram diferenças e outros aumentaram. Como por exemplo o CEBP $\alpha$  o qual apresentou aumento acentuado (2x mais) do grupo TARV treinado em relação ao controle sedentário, já adiponectina e perilipina apesar de mais discretas diferenças também apresentaram diferenças entre o grupo TARV treinado vs. Controle sedentário e treinado.

Outros estudos que já avaliaram em camundongos e humanos a influência isolada de algumas das medicações que fazem parte da TARV encontraram forte inibição dos genes acima citados (Prot *et al.*, 2006; Díaz-Delfín *et al.*, 2012). É importante ressaltar que o nosso estudo se diferencia destes citados, pois teve o intuito de reproduzir exatamente os efeitos da terapia agregada dos principais constituintes da TARV utilizados em humanos, além de ter a associado ao treinamento físico aeróbio visando possíveis interferências.

O aumento da expressão de CEBP $\alpha$  em TARV treinado pode ser indicativo de que outros genes relacionados ao metabolismo, e não a adipogênese, também possam ter sofrido supra-regulação de sua expressão. Por exemplo, o gene da proteína transportadora de glicose isoforma 4 (GLUT4), encontrada em abundância no adipócito branco, tem sua expressão totalmente atrelada a atividade transcricional do CEBP $\alpha$ . Camundongos *knockout* para este fator de transcrição apresentam forte resistência à insulina (Chatterjee, *et al.*, 2011). Desta forma, embora o treinamento associado à TARV tenha reduzido a massa do tecido adiposo periepídídimal, pode, ao mesmo tempo, ter contribuído para a melhora de eventos metabólicos, como o transporte de glicose. Pois podemos observar uma tendência, mesmo não significativa (figura 5) da redução da glicose do grupo TARV treinado em relação ao TARV sedentário. Além disso, deve-se ater ao fato de que a avaliação da expressão nem sempre garante a tradução da proteína.

O aumento da expressão gênica da adiponectina também pode ser visto como uma adaptação essencial da TARV associada ao treinamento, uma vez que esta proteína está intimamente relacionada à melhora da sensibilidade à insulina (Koethe *et al.*, 2013). A presença de dados que apresentassem o aumento da expressão da proteína no tecido adiposo (diferença do grupo TARV treinado e TARV sedentário) e/ou de seus níveis circulantes fortaleceriam nossa argumentação admitindo o treinamento aeróbio fator protetor, o que não foi observado. Ainda, parece que a associação do treinamento aeróbio com a TARV promove

efeito modesto e, talvez, um período maior do que 4 semanas de treinamento poderia tornar a expressão mais evidente e, portanto, caracterizaria um maior efeito protetor não encontrado no presente estudo.

A perilipina é uma proteína envolvida na formação e organização estrutural da gota lipídica e na mobilização e acúmulo de gordura. Problemas nos estoques das gotas lipídicas resultam em acúmulo equitópico de gordura (fígado, músculo) e causam resistência à insulina e hipertrigliceridemia, assim as proteínas estruturais, como a perilipina tem papel chave no desenvolvimento da lipodistrofia em humanos (Gandotra *et al.*, 2011). Nesse sentido, aumento da expressão e transcrição dessa proteína poderiam representar uma diminuição do acúmulo equitópico de gordura, mas o aumento de sua expressão também denota um fenótipo audiogênico. No presente estudo foram observadas diferenças da expressão de perilipina entre os grupos TARV treinado com os grupos controle sedentário e treinado, porém não verificamos diferenças com o grupo TARV sedentário, o que demonstra a ausência de um efeito do exercício relacionado a TARV.

Em relação ao fator de transcrição PPAR $\gamma$ , sabe-se que o mesmo é o principal regulador da adipogênese, uma vez que camundongos *knockout* não desenvolvem esse gene para tecido adiposo. Além disso, em adipócitos, o PPAR $\gamma$  é capaz de controlar a expressão de outras proteínas essenciais ao fenótipo adipocitário, tais como a adiponectina e a aP2, que é uma proteína transportadora de ácidos graxos expressa em adipócitos e macrófagos (Tsuchida, *et al.*, 2016; Rosen, *et al.*, 2000).

A expressão de PPAR $\gamma$  possui papel central na adipogênese, na sensibilidade à insulina, no metabolismo lipídico e nas vias inflamatórias, condição que o credencia a ser considerado um alvo chave sobre os distúrbios do tecido adiposo relacionados à SLH (Giralt, Domingo e Villarroya, 2009). Além disso, altas doses de NNRTI são capazes de reduzir fatores de transcrição adipogênicos (PPAR $\gamma$ , CEBP-a, SREBP1-C) (Díaz-Delfín *et al.*, 2012). Porém, no presente estudo, não foi observada qualquer alteração da transcrição do PPAR $\gamma$  associado à terapia, corroborando com os resultados de Prot *et al.* (2006) os quais também estudaram camundongos e NNRTI. Talvez a ausência de diferenças de PPAR $\gamma$  podem ter inibido a regulação da aP2 que é controlada por pelo PPAR $\gamma$  (Tsuchida, *et al.*, 2016; Rosen, *et al.*, 2000).

Duas hipóteses podem ser levantadas com os resultados aqui apresentados: 1<sup>a</sup>) ocorreu mecanismo de supercompensação inicial, visto que tanto a intervenção com a terapia quanto o treinamento físico foram de curto prazo (4 semanas); 2<sup>a</sup>) A dose pode não ter sido suficiente, visto que altas doses são fundamentais para observação de algumas respostas, tal como

observado por Díaz-Delfin *et al.* (2012), os quais verificaram que baixas doses não provocaram alterações na adipogênese em cultura de célula.

É importante lembrar novamente que a expressão não significa necessariamente que ocorrerá a tradução desses fatores, assim uma das limitações aqui encontradas foi a ausência da avaliação das proteínas.

#### *Variáveis metabólicas: Glicemia, colesterol total e triglicerídeos*

Em relação às variáveis metabólicas, Guariglia *et al.* (2016) observaram que o tratamento a longo prazo com a associação clássica da TARV (Zivodudina + Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir) em camundongos promoveu alterações nos níveis plasmáticos de colesterol total e triglicerídeos. Dados semelhantes foram observados por Prot *et al.* (2006), porém, analisando o efeito de inibidores de protease isoladamente. Nesse sentido, sabe-se que a TARV é capaz de proporcionar essas alterações metabólicas em roedores, porém não foram localizados estudos com animais que verificaram o efeito do exercício nessas alterações decorrentes da TARV. Em seres humanos, esses resultados são bastante contraditórios, não sendo ainda conclusivos se realmente o exercício pode combater esses fatores (Pedro *et al.*, 2016).

No presente estudo, verificamos que a glicose sofre efeito positivo apenas do treinamento aeróbio, isoladamente. Aparentemente, o efeito da terapia em elevar os níveis de glicemia foi predominante em relação aos benefícios do treinamento. Já em relação ao colesterol total, foi possível observar somente efeitos da TARV no aumento de seus níveis circulantes e o exercício não foi capaz de provocar redução ou combater-lo. Já o triglicerídeo não sofreu alterações, nem pela TARV e nem pelo treinamento.

Esses dados demonstraram que o exercício, nas condições de intervenção aqui propostas (período curto de treinamento), não foi capaz de promover o controle ou ainda o retrocesso dessas alterações metabólicas, uma vez que os efeitos adversos da TARV foram predominantes aos do treinamento aeróbio. Além disso, outros modelos de treinamento necessitam serem testados, como resistido, combinado.

## **CONCLUSÃO**

As características da lipodistrofia induzidas por 8 semanas de tratamento com terapia antirretroviral (Lopinavir/Ritonavir, Zivodudina, Lamivudina) não são revertidas por 4 semanas de treinamento aeróbio. Estudos com diferentes intervenções de exercício, como

modelos de treinamento resistido ou combinado, com maior tempo de treinamento e tratamento, são necessários para verificar se esses efeitos adversos podem ser alterados, a longo prazo, pelo treinamento físico.

## REFERÊNCIAS

- Brasil. (2015) *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos*. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.
- Caron-Debarle, M., Lagathu, C., Boccara, Vigouroux, C., Capeau, J. (2010) HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends in molecular medicine*, 16, 218–29.
- Carr, A. (2003) HIV lipodystrophy : risk factors , pathogenesis , diagnosis and management. *AIDS*, 17, S141–S148.
- Carr, A., Samaras, K., Burton, S. (1998). A síndrome of peripheral lipodystrophy, hiperlipidaemia and insulin resistance in patients received HIV protease inhibitors. *AIDS*, 12, F51–F58.
- Chatterjee, R., Bhattacharya, P., Gavrilova, Glass, K., Moitra, J., Myakishev, M., Vinson, C. (2011). Suppression of the C/EBP family of transcription factors in adipose tissue causes lipodystrophy. *Journal of molecular endocrinology*, 46, 175-192.
- Díaz-Delfín, J., Domingo, P., Mateo, M. G., del Mar Gutierrez, M., Domingo, J. C., Giralt, M., & Villarroya, F. (2012). Effects of rilpivirine on human adipocyte differentiation, gene expression, and release of adipokines and cytokines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56, 3369-3375.
- Dowell, P., Flexner, C., Kwiterovich, P. O., Lane, M. D. (2000) Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *The Journal of Biological Chemistry*, 275, 41325–32.
- Feeney, E. R., Vonderen, M. G. A., Wit, F.; Danner, S. A., van Agtmael, M. A., Villarroya, F., Mallon, P. W. (2012) Zidovudine/lamivudine but not nevirapine in combination with lopinavir/ritonavir decreases subcutaneous adipose tissue mitochondrial DNA. *AIDS (London, England)*, 26, 2165–74.
- García-Viejo, Angel, M., Ruíz, M., Martínez, E. (2001) Strategies for treating HIV-related lipodystrophy. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 10, 1443-1456.

Giralt, M., Domingo, P., & Villarroya, F. (2008). HIV-1 infection and the PPAR-dependent control of adipose tissue physiology. *PPAR Research*, 2009.

Guariglia, D.A., Exercício físico e o HIV: revisão histórica, ensaio clínico aleatório com humanos e estudos experimentais em camundongos. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciência da Saúde, Departamento de Educação Física, Programa de pós-graduação em Educação Física – UEM/UEL, 2016.

Jacobson, D. L., Knox, T., Spiegelman, D., Skinner, S., Gorbach, S., Wanke, C. (2005) Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clinical Infectious Diseases : an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40, 1837–45.

Koethe JR, Hulgan T, Niswender K. Adipose tissue and immune function: a review of evidence relevant to HIV infection. *Journal Infect Diseases*. 2013; jit324.

Kuipers, H., Rietjens, G., Verstappen, F., Schoenmakers, H., Hofman, G. (2003) Effects of stage duration in incremental running tests on physiological variables. *International Journal of Sports Medicine*. 24, 486-491.

Livak, Kenneth J., and Thomas D. Schmittgen. (2001) Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods* 25.4: 402-408.

Murata, H., Hruz, P. W., Mueckler, M. (2000) The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *The Journal of Biological Chemistry*, 275, 20251–4.

Okada, S., Konishi M., Ishii H.(2016) Pioglitazone therapy for HIV/HAART-associated lipodystrophy syndrome could increase subcutaneous fat mass in non-lipoatrophic but not in lipoatrophic regions. *BMJ Case Reports*, bcr2015213637.

Pedro, R. E., Guariglia, D. A., Okuno, N. M, Deminice, R., Peres, S. B., & Moraes, S. M. (2016) Effects of 16 weeks of concurrent training on resting heart rate variability and cardiorespiratory fitness in people living with HIV/aids using antiretroviral therapy: a randomized clinical trial. *Journal of Strength and Conditioning Research*.

Picoli, C.C. (2016) Influência dos treinamentos aeróbio, resistido e concorrentes sobre o browning do tecido adiposo branco. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciência da Saúde, Departamento de Educação Física, Programa de pós-graduação em Educação Física – UEM/UEL, 2016.

Prot, M., Heripret, L., Cardot-Leccia, N., Perrin, C., Aouadi, M., Lavrut, T., Binétruy, B. (2006). Long-term treatment with lopinavir-ritonavir induces a reduction in peripheral adipose depots in mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50, 3998-4004.

Rosen, E. D., Walkey, C. J., Puigserver, P., Spiegelman, B. M. (2000). Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes & Development*, 14, 1293-1307.

Tsuchida, A., Yamauchi, T., Takekawa, S., Hada, Y., Ito, Y., Maki, T., & Kadowaki, T. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$  activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue. *Diabetes*, 54, 3358-3370.

Villarroya, J.; Diaz-Delfin, J.; Hyink, D.; Domingo, P., Giralt, M., Klotman, P. E., Villarroya, F. HIV type-1 transgene expression in mice alters adipose tissue and adipokine levels: towards a rodent model of HIV type-1 lipodystrophy. *Antiviral Therapy*, 15, 1021–8, 2010.

## **5 CONCLUSÕES**

---

---

Observou-se que o exercício é uma prática fundamental para pessoas vivendo com HIV/aids por seus benefícios à saúde. Os modelos de prescrição mais populares são o treinamento resistido e o treinamento combinado, que são utilizados com grande regularidade para diferentes objetivos, como para o ganho de massa magra e densidade mineral óssea, ou, ainda, o combinado é aplicado com regularidade para combater as alterações metabólicas e diminuição da gordura corporal. Além disso, é sempre importante para a prescrição do exercício levar em consideração a necessidade e individualidade de cada pessoa.

No presente estudo, verificamos que 16 semanas de treinamento combinado proporcionou reduções acentuadas na gordura corporal, e foi observado os mesmos benefícios em pessoas vivendo com HIV/aids lipodistróficos ou não lipodistróficos, no entanto, exclusivamente na região andróide, os lipodistróficos apresentaram resultados mais expressivos de redução do tecido adiposo.

Para entender melhor a relação da lipodistrofia e o exercício, optou-se por investigações em camundongos. Inicialmente observou-se que a terapia antirretroviral é capaz de promover alterações morfológicas e metabólicas em camundongos, semelhantes aos efeitos em humanos, no entanto, observou-se que 4 semanas de treinamento físico em animais com lipodistrofia induzida não foi suficiente para reverter as alterações provocadas pela TARV.

## REFERÊNCIAS

---

---

BRASIL, Ministério da saúde – Secretaria de vigilância em saúde. **Boletim epidemiológico HIV – AIDS**, v.1, n.1, 2016.

BRASIL. **Recomendações para a prática de atividades físicas para pessoas vivendo com hiv e aids**. Brasília: [s.n.], 2012. p. 86

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos**. . [S.l: s.n.]. , 2013

CADE, W. T.; REEDS, D. N.; MITTENDORFER, B.; *et al.* Blunted lipolysis and fatty acid oxidation during moderate exercise in HIV-infected subjects taking HAART. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 292, n. 3, p. E812–9, mar 2007.

CARON-DEBARLE, M.; LAGATHU, C.; BOCCARA, F.; VIGOUROUX, C.; CAPEAU, J. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. **Trends in molecular medicine**, v. 16, n. 5, p. 218–29, maio 2010.

FRIIS-MØLLER, N.; SMIEJA, M.; KLEIN, D. Antiretroviral therapy as a cardiovascular disease risk factor: fact or fiction? A review of clinical and surrogate outcome studies. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 3, n. 3, p. 220–5, maio 2008.

GOMES NETO, M.; OGALHA, C.; ANDRADE, A. M.; BRITES, C. A systematic review of effects of concurrent strength and endurance training on the health-related quality of life and cardiopulmonary status in patients with HIV/AIDS. **BioMed research international**, v. 2013, p. 1–8, jan 2013.

HORNE, R.; BUICK, D.; FISHER, M.; *et al.* Doubts about necessity and concerns about adverse effects: identifying the types of beliefs that are associated with non-adherence to HAART. **Int J STD AIDS**, v. 15, n. 1, p. 38–44, 2004.

KAREN, S.; WITOLD, R.; CHOLEWIŃSKA, G. Physiotherapy of patients with lipodystrophy associated with HAART. **HIV & AIDS Review**, v. 6, n. 1, p. 20–22, 2007.

MOORE, R. D.; CHAISSON, R. E. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. **AIDS (London, England)**, v. 13, n. 14, p. 1933–42, 1 out 1999.

O' BRIEN, K.; NIXON, S.; AM, T.; GLAZIER, R. Aerobic exercise interventions for adults living with HIV / AIDS ( Review ). **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, n. 8, p. 1–72, 2013.

ROCA, B. Trastornos metabólicos relacionados con el VIH y el tratamiento antirretroviral. **Anales de Medicina Interna**, v. 20, n. 11, p. 585–593, 2003.

ROJAS, R.; SCHLICHT, W.; HAUTZINGER, M. Effects of Exercise Training on Quality of Life , Psychological Well-Being , Immune Status , and Cardiopulmonary Fitness in an HIV-1 Positive Population. **Population (English Edition)**, p. 440–455, 2003.

ROUBENOFF, R.; MCDERMOTT, A.; WEISS, L.; *et al.* Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. **AIDS (London, England)**, v. 13, n. 2, p. 231–9, 4 fev 1999.

ROUBENOFF, R.; SCHMITZ, H.; BAIROS, L.; *et al.* Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise: case report and proof of principle. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 34, n. 3, p. 390–3, 1 fev 2002.

ROUBENOFF, R.; WEISS, L.; MCDERMOTT, A.; *et al.* A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. **AIDS (London, England)**, v. 13, n. 11, p. 1373–5, 30 jul 1999.

SABIN, C. A. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? **BMC medicine**, v. 11, p. 251, jan 2013.

SMITH, K. Y. Selected metabolic and morphologic complications associated with highly active antiretroviral therapy. **The Journal of infectious diseases**, v. 185 Suppl, p. S123–7, 15 maio 2002.

YARASHESKI, K. E.; TEBAS, P.; STANERSON, B.; *et al.* Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 90, n. 1, p. 133–8, jan 2001.

## ANEXOS

### ANEXO A – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA HUMANOS



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeito de um programa de exercício físico na composição corporal, sistema imune e respostas hemodinâmicas de pessoas vivendo com HIV/AIDS: Um ensaio clínico aleatório.

**Pesquisador:** SOLANGE MARTA FRANZOI DE MORAES

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 30178214.7.1001.0104

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual de Maringá

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 736.299

**Data da Relatoria:** 09/07/2014

##### Recomendações:

##### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá é de parecer favorável à aprovação do protocolo de pesquisa apresentado.

##### Situação do Parecer:

Aprovado

##### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

##### Considerações Finais a critério do CEP:

Face ao exposto e considerando a normativa ética vigente, este Comitê se manifesta pela aprovação do protocolo de pesquisa em tela.

MARINGÁ, 01 de Agosto de 2014

---

**Assinado por:**  
**Ricardo Cesar Gardiolo**  
 (Coordenador)

**Endereço:** Av. Colombo, 5790, UEM-PPG  
**Bairro:** Jardim Universitário **CEP:** 87.020-900  
**UF:** PR **Município:** MARINGÁ  
**Telefone:** (44)3011-4444 **Fax:** (44)3011-4518 **E-mail:** copep@uem.br



Universidade Estadual de Maringá  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
Comitê de Conduta Ética no Uso de Animais em Experimentação



Parecer emitido após reunião realizada em: 8 / 5 / 2014

Parecer nº 041/2014

Pesquisador: Solange Marta Franzói de Moraes **Setor:** DFS

Título: **Protocolo nº 019/2014**

**Influência da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), dieta e exercício físico em camundongos.**

Entrada: 31/3/2014

Início: 3/3/2014

Término: 3/3/2016

Situação do Projeto: **Aprovado**

Relatório Final:

**ATENÇÃO: este parecer, quando a situação do projeto constar "aprovado", autoriza os proponentes a executarem o protocolo em questão. O certificado será emitido após apreciação e aprovação do relatório final.**

#### Considerações e Parecer:

A Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UEM), na sua reunião de 08/05/2014, APROVOU os procedimentos éticos apresentados neste Protocolo, na forma do artigo 10, inciso I, da Resolução UEM no 032/2006-CEP, vez que não se constatam óbices legais para o desenvolvimento dos procedimentos experimentais nos moldes propostos pelo(a) pesquisador(a).

Prof. Dr. Alexandre Ribas de Paulo,  
Presidente em exercício do CEAE

Artigo 10 da Resolução nº 032/2006-CEP: Os projetos analisados serão enquadrados em uma das seguintes categorias:

I - aprovado;

II - pendente, quando o CEAE considerar o protocolo e o projeto como aceitáveis, porém com problemas no protocolo, no projeto ou em ambos, e houver recomendação de uma revisão específica, ou solicitação de modificação ou informação relevante, que deverá ser atendida em até 60 dias, após o recebimento da comunicação, pelo coordenador do projeto;

III - arquivado, quando o protocolo permanecer pendente, transcorridos 30 dias, após o prazo previsto no Inciso II do recebimento da comunicação;

IV - não aprovado



Universidade Estadual de Maringá  
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
 Comitê de Conduta Ética no Uso de Animais em Experimentação



Parecer emitido após reunião realizada em: 2 /10/2014 Parecer nº 119/2014

Pesquisador: Sidney Barnabé Peres Setor: DFS

Título: Protocolo nº 019/2014

**Influência da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), dieta e exercício físico em camundongos.**

Entrada: 31/3/2014 Início: 3/3/2014 Término: 3/3/2016

Situação do Projeto: **Aprovado**

Relatório Final:

**ATENÇÃO: este parecer, quando a situação do projeto constar "aprovado", autoriza os proponentes a executarem o protocolo em questão. O certificado será emitido após apreciação e a p r o v a ç ã o d o r e l a t ó r i o f i n a l .**

**Considerações e Parecer:**

A Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UEM), na sua reunião de 08/05/2014, APROVOU a EMENDA e os procedimentos éticos apresentados neste Protocolo, na forma do artigo 10, inciso I, da Resolução UEM no 032/2006-CEP, vez que não se constata óbices legais para o desenvolvimento dos procedimentos experimentais nos moldes propostos pelo(a) pesquisador(a).



Prof. Dr. Alexandre Ribas de Paulo,  
 Presidente em exercício do CEAE

Artigo 10 da Resolução nº 032/2006-CEP: Os projetos analisados serão enquadrados em uma das seguintes categorias:  
 I - aprovado;  
 II - pendente, quando o CEAE considerar o protocolo e o projeto como aceitáveis, porém com problemas no protocolo, no projeto ou em ambos, e houver recomendação de uma revisão específica, ou solicitação de modificação ou informação relevante, que deverá ser atendida em até 60 dias, após o recebimento da comunicação, pelo coordenador do projeto;  
 III - arquivado, quando o protocolo permanecer pendente, transcorridos 30 dias, após o prazo previsto no Inciso II do recebimento da comunicação;  
 IV - não aprovado

www.ppg.uem.br - e-mail: ceeae@uem.br