

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

BRUNO FERRARI SILVA

**O EFEITO DO TREINAMENTO
CONCORRENTE SOBRE A
COMPOSIÇÃO DA MATRIZ
EXTRACELULAR DO TECIDO ADIPOSEO
SUBCUTÂNEO DE PACIENTES
VIVENDO COM HIV**

Maringá
2017

BRUNO FERRARI SILVA

**O EFEITO DO TREINAMENTO
CONCORRENTE SOBRE A COMPOSIÇÃO
DA MATRIZ EXTRACELULAR DO TECIDO
ADIPOSO SUBCUTÂNEO DE PACIENTES
VIVENDO COM HIV**

Dissertação apresentada à
Universidade Estadual de Maringá,
como parte das exigências do Programa
de Pós-Graduação em Ciências
Fisiológicas, na área de concentração
em Fisiologia do Exercício, para
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Sidney Barnabé Peres

Maringá
2017

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

S586e Silva, Bruno Ferrari
O efeito do treinamento concorrente sobre a composição da matriz extracelular do tecido adiposo subcutâneo de pacientes vivendo com HIV / Bruno Ferrari Silva. -- Maringá, 2017.
98 f. : il. color., figs., tabs.

Orientador: Prof. Dr. Sidney Barnabé Peres.
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Fisiológicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, 2017.

1. Treinamento concorrente. 2. Adipócitos. 3. HIV. 4. Lipodistrofia. 5. Matriz extracelular. I. Peres, Sidney Barnabé, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências Biológicas. Departamento de Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. III. Título.

CDD 21.ed.612
796.077

BRUNO FERRARI SILVA

**O EFEITO DO TREINAMENTO
CONCORRENTE SOBRE A COMPOSIÇÃO
DA MATRIZ EXTRACELULAR DO TECIDO
ADIPOSO SUBCUTÂNEO DE PACIENTES
VIVENDO COM HIV**

Dissertação apresentada à
Universidade Estadual de Maringá,
como parte das exigências do Programa
de Pós-Graduação em Ciências
Fisiológicas, na área de concentração
em Fisiologia do Exercício, para
obtenção do título de Mestre.

APROVADO em de de

Prof. Dra. **Luzmarina Hernandes**

Prof. Dra. **Cecília E. M. da Costa**

Prof. Dr. **Sidney Barnabé Peres**
(Orientador)

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha família, principalmente a minha Mãe que me ajudou muito em todas as dificuldades, independentemente, de suas próprias dificuldades e a meu querido Pai (saudades) ...

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por me conceder a força necessária de todos os dias auxiliando a superar os obstáculos que a vida nos impõem...

Aos participantes do estudo pela dedicação aos treinos com grandiosa entrega, que este resultado positivo prospere por toda a vida de todos...

Agradeço a duas pessoas incríveis que possuem seu papel impar antes e durante todo o desenvolvimento deste projeto, meu orientador Dr. Sidney Barnabé Peres e minha co-orientadora Dra. Solange Marta Franzoi de Moraes, meu muitíssimo obrigado!

A Universidade Estadual de Maringá, todos os professores, técnicos e funcionários, sem eles nada seria possível.

A todos os amigos do GETA que acompanharam, auxiliaram e acrescentaram muito durante minha evolução neste curso.

Agradeço de um modo especial as pessoas que mais admiro nessa vida, meus queridos e amados Pais Daniel (*in memoriam*) e Roseli que sempre me apoiaram e dedicaram seus esforços para a nossa formação. Ao meu excelentíssimo irmão Fernando! E minha querida namorada Giuliana por toda a dedicação, paciência e seus graciosos incentivos, amo vocês!!

Aos colegas, das turmas 1, 2 e 3 do mestrado pelo companheirismo, parcerias e contribuições durante o curso!

Aos meus amigos do peito Wellington, Waldir, William, Luís Felipe, Marcos Felipe, Munir e a turma da vila olímpica...

SILVA, Bruno Ferrari. **O efeito do treinamento concorrente sobre a composição da matriz extracelular do tecido adiposo subcutâneo de pacientes vivendo com HIV** 2017. 90f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Centro de Ciências Biológicas. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2017.

RESUMO

Objetivo: analisar aspectos morfológicos do tecido adiposo subcutâneo em pessoas vivendo com HIV submetidos a 12 semanas de treinamento concorrente. Métodos: Participaram do estudo indivíduos saudáveis (HIV-, n=11) com idade média de 45,31 anos, peso de 73,47 quilos IMC de 26,62 e indivíduos vivendo com HIV (HIV+, n=8) com idade média de 40,10 anos, peso de 71,39 quilos e IMC de 24,42, submetidos a um programa de treinamento concorrente (aeróbico + resistido) com duração de doze semanas. Antes e após o treinamento os indivíduos foram submetidos a avaliações físicas, coletas sanguíneas e biópsias do tecido adiposo subcutâneo da região supra ilíaca. Resultados: ao comparar o perfil bioquímico dos participantes foi verificado que o grupo HIV+ apresentaram significativa redução no nível de HDL, e aumentos significativos no VLDL e TGL comparado ao grupo HIV- ($P<0,05$). O treinamento concorrente melhorou para ambos os grupos as capacidades físicas avaliadas pela carga total levantada e a V_{pico} ($P<0,05$). Na análise morfométrica do tecido adiposo subcutâneo o treinamento concorrente reduziu significativamente o tamanho dos adipócitos em ambos os grupos e o grupo HIV+ apresentou características heterogêneas quanto ao tamanho das células comparado ao grupo HIV-, antes e após o treinamento ($P<0,05$). Ao verificar a deposição de colágenos tipo I e III, notou-se uma redução não significativa de colágeno I para o grupo HIV+ e tipo III para ambos os grupos, com uma redução significativa da razão entre o colágeno III:I para o grupo HIV- ($P<0,05$). Ao analisar a deposição de fibras elásticas verificou que ao início do treinamento o grupo HIV+ apresentou uma área ocupada maior que o grupo HIV- ($P<0,05$) e essa área reduziu significativamente após o treinamento que a diferença em relação ao outro grupo deixou de existir. Conclusão: o treinamento concorrente foi eficaz em melhorar a capacidade física dos pacientes, em reduzir a área dos adipócitos e a heterogeneidade do tamanho celular para os pacientes HIV+ e apresentou características de remodelamento na deposição de colágeno, assim como, uma redução significativa na deposição de fibras elásticas no tecido adiposo subcutâneo em pacientes vivendo com HIV que fazem o uso contínuo da terapia antirretroviral (TARV).

Palavras-Chave: HIV. Lipodistrofia. Treinamento concorrente. Adipócitos. Matriz extracelular.

SILVA, Bruno Ferrari. **The effect of concurrent training about the extracellular matrix composition of subcutaneous adipose tissue in people living with HIV.** 2017. 92f. Dissertation (Master Degree in Physiological Sciences) – Biologic Sciences Center. State University of Maringá, Maringá, 2017.

ABSTRACT

Objective: Analyze the morphologic aspects of subcutaneous adipose tissue in people living with HIV submitted at 12 weeks of concurrent training. **Methods:** Participate of the study healthy individuals (HIV-, n=11) with median age of 45.31 years, weight of 73.47 kilos and BMI of 26.62; and individuals living with HIV (HIV+, n= 8) with median age of 40.10 years, weight of 71.39 kilos and BMI of 24.42. Submitted in a concurrent training program (aerobic + resistance) for 12 weeks. Before and after the training all individuals were submitted to physical tests, blood collection and adipose tissue biopsies in supra-iliac subcutaneous region. **Results:** after to compare the biochemical profile of participants was verified that the HIV+ showed significant decrease in HDL levels, and significant increase in VLDL and TGL compared with HIV- group ($P<0.05$). The concurrent training showed improve both groups to the total weight lift (TWL) and peak velocity (V_{peak}) ($P<0.05$). In morphometric analyze of subcutaneous adipose tissue was verified that the concurrent training decreased significant the adipocytes size in both groups and the HIV+ group showed heterogeneity characteristics of cell size compared with HIV- group, before and after training ($P<0.05$). When verifying the collagen deposition type I and III to both groups, it was noted a big decrease not significant in type I collagen to HIV+ group and type III to both groups, with a significant decrease in type III to I ratio for the HIV- group ($P<0.05$). After analyzing the deposition of elastic fibers verified that, at start the training, the HIV+ group showed an occupied area much higher than the HIV- group ($P<0,05$) and this area significantly reduced after the training that the difference in relation to the other group ceased to exist. **Conclusion:** it can be concluded that the concurrent training was effective to improve the physical performance, and in decrease the adipocytes size in both groups similarly and heterogeneity of cell size to HIV+ group, and showed characteristics of a possible, but not conclusive, remodeling in subcutaneous adipose tissue collagen deposition and significate reduction in occupied area of elastic fibers of patients living with HIV undergoing the Antiretroviral Therapy (ART).

Keywords: HIV. Lipodystrophy. concurrent training. adipocytes. Extracellular matrix.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 -	Esquema representativo das 12 semanas de intervenção no grupo treinamento concorrente (TC) realizadas para os grupos HIV- e HIV+..	57
Figura 02 -	Análise de desempenho no treinamento resistido durante o treinamento concorrente.....	62
Figura 03 -	Análise do desempenho aeróbico pré e pós treinamento concorrente...	64
Figura 04 -	Área dos adipócitos do tecido adiposo subcutâneo pré e pós período de treinamento concorrente.....	65
Figura 05 -	Área ocupada por colágeno no tecido adiposo subcutâneo pré e pós período de treinamento concorrente.....	66
Figura 06 -	Área de fibras elásticas no tecido adiposo subcutâneo pré e pós período de treinamento.....	68
Figura 07 -	Fotomicrografia do tecido adiposo subcutâneo de indivíduos HIV- e HIV+.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 -	Função dos genes não-estruturais do HIV-1, descrita por Sabino et al. (2010)	21
Tabela 02 -	Características gerais, parâmetros bioquímicos plasmáticos e quadro clínico dos pacientes portadores de HIV	61
Tabela 03 -	Descrição do modelo linear e efeitos mistos para a distribuição de Frequências entre as áreas mensuradas dos adipócitos	65
Tabela 04 -	Correlação entre a área ocupada por fibras elásticas e colágeno tipo I antes e após o treinamento concorrente para o grupo HIV+	68

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADAM8	Metalopeptidase domínio 8	FDA	Administração de alimentos drogas EUA
AF	Avaliação final	FN	Fibronectina
AGL	Lipodistrofia adquirida generalizada	FPL	Lipodistrofia parcial familiar
AH	Ácido hialurônico	FPV	Fossamprenavir
AI	Avaliação inicial	GAGs	Glicosaminoglicanos
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida	GLUT4	Transportador de glicose tipo 4
ALT	Alanina aminotransferase	HDL	Lipoproteína de alta densidade
APL	Lipodistrofia parcial adquirida	HIV	Vírus da imunodeficiência humana
APOCIII	Apolipoproteína C3	HIV-	Grupo soro negativo
ARS	Síndrome antiretroviral aguda	HIV+	Grupo soro positivo
AST	Aspartato aminotransferase	HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
At	Adaptação ao treinamento	HIV-2	Vírus da imunodeficiência tipo 2
AT	Agachamento Terra	ICCR5	Inibidores de receptores CCR5
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro	IDV	Indinavir
CCB	Centro de Ciências Biológicas	IF	Inibidores de fusão
CCL2	Tipo de quimiocinas	II	Inibidores de integrase
CCL3	Tipo de quimiocinas	IMC	Índice de massa corporal
cDNA	DNA complementar	INTR	Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
CD3+	Fenótipo de células T	INNTR	Inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa
CD4+	Fenótipo de células T	IP	Inibidores de protease
CD44	Glicoproteína de superfície celular	ITGAM	Integrina subunidade α M
CD68	Glicoproteína de ligação com LDL	Kg	Quilogramas
Cel/mm²	Células por milímetro quadrado	Kg¹⁰	Quilograma elevado a potência 10
CGL	Lipodistrofia generalizada congênita	LDL	Lipoproteína de baixa densidade
C. Total	Colesterol total	Log(kg)	Logaritmo do peso em quilogramas
CYP	Citocromo P450	LP-HIV	Lipodistrofia associada ao HIV
DAB	Cromogênio contendo diaminobenzidina	M	Metros
DFS	Departamento de ciências fisiológicas	MAD	Displasia mandibuloacral
DLV	Delavirdina	MEC	Matriz extracelular
DNA	Ácido desoxirribonucleico	Mg/dL	Miligramas por decilitro
DO	Desenvolvimento ombro	MMPs	Metaloproteases
Dr	Doutor	MMP9	Metaloprotease 9
Dra	Doutora	mtDNA	DNA mitocondrial
D4T	Estavudina	NPS	Síndrome progeróide neonatal
EFV	Efavirenz	NVP	Nevirapina
EGFs	Fatores de crescimento endotelial	N(%)	Número (percentual)
EMR1	Homólogo humano f4/f80	P	P valor estatístico
ETR	Emtricitabina	PAI-1	Inibidor do ativador plasminogênico endotelial 1
FAK	Quinase de adesão focal	PGs	Proteoglicanos

PPARγ	Receptor ativado de proliferador de peroxissoma γ
PRE	Exercício resistido progressivo
Prof	Professor
PSE	Percepção subjetiva de esforço
RAL	Raltegravir
RGD	Ácido arginilglicilaspartico
RNA	Ácido ribonucleico
RNA_m	RNA mensageiro
RPV	Rilpirivina
RTV	Ritonavir
RT-PCR	Reação em cadeia polimerase em tempo real
RXR	Receptor retinóide x
SNP	Sistema nervoso periférico
SQV	Saquinavir
SREPβ1c	Proteína de ligação a elementos reguladores de esteróis
TAS	Tecido adiposo subcutâneo
TARV	Terapia antirretroviral
TAV	Tecido adiposo visceral
TGFβ	Fator de crescimento tecidual β
TGL	Triglicerídeos
TH	Treinamento de hipertrofia
TIMPs	Inibidores teciduais de metaloproteases
TLF4	Proteína transmembrana
TN	Tenascina
TNFα	Fator de necrose tumoral α
tPA	Ativador plasminogênico tecidual
UEM	Universidade Estadual de Maringá
VEGF	Fator de crescimento vaso endotelial
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
VO₂Pico	Volume de oxigênio pico
WNT	Via de sinalização não canônica
WHO	Organização mundial da saúde
ZDV	Zidovudina
3TC	Lamivudina
3T3L1	Células adiposas imortalizadas
%G	Percentual de gordura
$\Delta\%$	Varição em percentual
β0	Efeito aleatório
β1	Efeito saúde
β2	Efeito treinamento
<u>μm²</u>	Micrometros quadrados

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3 REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 O HIV/AIDS	17
3.1.1 Dados demográficos do HIV/AIDS em parâmetros mundiais, nacionais e regionais	17
3.1.2 O ciclo de infecção viral.....	20
3.2. A Terapia antirretroviral e a interação entre classes medicamentosas	22
3.2.1 Classificação das drogas antirretrovirais e suas principais modificações metabólicas	23
3.2.1.1 Efeitos adversos dos INTRs	24
3.2.1.2 Efeitos adversos dos INNTRs	27
3.2.1.3 Efeitos adversos dos IPs.....	30
3.2.1.4 Efeitos adversos das demais classes medicamentosas	34
3.3 A Síndrome da lipodistrofia	36
3.3.1 Lipodistrofia causada pelo HIV (LD-HIV)	37
3.4 A Matriz extracelular no tecido adiposo	41
3.4.1 Descrição da composição por estruturas e macromoléculas	43
3.4.2 Funcionalidade da matriz extracelular	48
3.5 O treinamento físico para portadores do vírus HIV	51
4 MÉTODOS	55
5 RESULTADOS	60
6 DISCUSSÃO	70
7 CONCLUSÃO	78
8. REFERÊNCIAS	79
ANEXOS	88
APÊNDICES	91

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) doença que atinge o sistema imune, é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O curso de infecção varia entre indivíduos, podendo permanecer assintomática por um período de oito a dez anos. A determinação quantitativa de subpopulações de linfócitos, principalmente das células CD3+ e CD4+, têm grande importância na definição do prognóstico e na decisão de iniciar-se o tratamento com a terapia antirretroviral (TARV) (CIMERMAN; CIMERMAN, 2003) e, assim estabelecer a quimioprofilaxia para infecções oportunistas como pneumonia, pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus (BRASIL, 2013).

Segundo dados da UNAIDS/WHO (2015), em 2005, cerca de 2 milhões de pessoas morreram devido agravamento da infecção pelo HIV. Em 2014, estes números reduziram para 1,2 milhões. Adiciona-se ao fato que, em 2005, apenas 2,2 milhões de pacientes tinham acesso a terapia medicamentosa que compõem a terapia e em 2016 esse número passou para 18,6 milhões.

Os avanços na patogênese da infecção pelo vírus da AIDS, tem levado ao desenvolvimento e introdução de drogas antirretrovirais altamente eficazes e seu uso sistemático na forma de regimes da TARV, prolongando a expectativa de vida dos pacientes (JAIN et al., 2012).

Um dos principais problemas decorrentes do uso contínuo da TARV em pacientes vivendo com a AIDS é a síndrome da lipodistrofia, reconhecida em pacientes infectados com HIV que fazem uso da terapia (GARG, 2011). Ainda, mesmo que sutil, o surgimento desta síndrome causada principalmente pela toxicidade do uso das drogas, tem resultado em grande número de pacientes submetidos ao tratamento por longos períodos (DEEKS, SG; LEWIN, SR; HAVLIR, 2013).

Embora a lipodistrofia localizada tenha apenas implicações cosméticas, a lipodistrofia parcial e generalizada predispõem os pacientes a uma série de alterações metabólicas como, por exemplo: resistência à insulina e complicações associadas, levando ao diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatose hepática, ovários

policísticos e acantose nigricans (AGARWAL et al., 2003; GARG, 2000, 2011; HUSSAIN; GARG, 2016). Tais mudanças metabólicas estão associadas com a cumulativa exposição a terapia antirretroviral (DEEKS, SG; LEWIN, SR; HAVLIR, 2013).

A associação entre lipodistrofia e fibrose tem sido descrita em pacientes com lipodistrofia, seja induzida por mutações genéticas ou por utilização da TARV. A fibrose ocorre através do remodelamento do tecido adiposo, principalmente, devido a excessiva síntese e deposição de proteínas e outros elementos que a compõe, que são inicialmente respostas fisiológicas benéficas para o tecido. A fibrose aumentada, combinada com adipócitos pequenos tem sido descrita em pacientes com HIV assim como em pacientes com lipodistrofias congênitas, em conjunto com a excessiva deposição da matriz extracelular (MEC) (BÉRÉZIAT, et al., 2011). Que é composta principalmente pela substância fundamental (proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAG's), glicoproteínas) (VÁSQUEZ-VÉLEZ, et al., 2016), a lâmina basal presente principalmente na derme (laminina e perlecanos) (DIVOUX; CLÉMENT, 2011), macrófagos (tipo m1 e m2), metaloproteases (MMPs), as fibras (colágenos tipo I, tipo III, elastina) e fatores angiogênicos como o *fator de crescimento vaso endotelial (VEGF)* (SUN, et al., 2013).

A desregulação de MMPs, uma família de enzimas proteolíticas que desempenham múltiplos papéis na resposta imune normal pode ser uma das causas (MASTROIANNI; LIUZZI, 2007), além de, os colágenos tipo I e III, elastina e a inflamação crônica como ocorre na hipóxia do TA (MARTINEZ-SANTIBAÑEZ; NIEN-KAI LUMENG, 2014).

Dentre as principais recomendações para o tratamento coadjuvante da AIDS, Garg (2011) aponta a importância dos pacientes portadores do vírus inserirem em seu estilo de vida, o consumo de dietas balanceadas, bem como a realização de atividade física regular, especialmente o treinamento aeróbico, que pode contribuir para uma melhora da sensibilidade à insulina, e de parâmetros bioquímicos associados à ação do hormônio, como glicemia e lipídemia. Segatto et al. (2011) complementam que a treinamento físico pode induzir a favoráveis mudanças na lipídemia e glicemia, reduzindo os riscos de doenças cardiovasculares. Além de ser um importante

modulador de propriedades angiogênicas, principalmente, do VEGF no TA em ratos obesos (DISANZO; YOU, 2014).

Existe a carência de uma caracterização decorrente da prática de exercícios físicos regular na reversão dos adventos causados pela lipodistrofia, em específico nas mudanças morfológicas causada pela doença no TA e na MEC em pacientes vivendo com HIV.

Deste modo o presente estudo vem caracterizar algumas estruturas presentes na MEC em pessoas vivendo com HIV e as possíveis modificações causadas pela doença. Por fim, verificar se o treinamento concorrente (aeróbico + resistido) remodela a MEC no TA subcutâneo.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral:

Analisar aspectos morfológicos do tecido adiposo subcutâneo de pessoas vivendo com HIV que fazem uso da TARV, submetidas a um programa de treinamento físico.

2.2. Objetivos específicos:

No tecido adiposo subcutâneo supra-ilíaco:

- 2.2.1. Mensurar a área dos adipócitos subcutâneos;
- 2.2.2. Quantificar a área ocupada por colágeno total, colágenos tipo I e III;
- 2.2.3. Quantificar a área ocupada por fibras elásticas;

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1. O HIV/AIDS.

3.1.1. Dados demográficos do HIV/AIDS em parâmetros mundiais, nacionais e regionais.

Segundo dados da UNAIDS (2016), o número de pessoas contaminadas com o HIV em todo o mundo, era de aproximadamente 35 milhões de pessoas em 2011, passando para aproximadamente 37 milhões em 2014. De acordo com a *World Health Organization* (2014) a prevalência de casos de HIV por 100.000 habitantes no ano de 2012, a África apresentou as maiores taxas de prevalência encontradas, sendo a maior na Suazilândia, com 17,2 seguido de Botswana com 16,8 e África do Sul com 11,5 (casos/100.00 habitantes). Na América, os dados apresentaram um quadro de menor prevalência, entretanto, com uma incidência alta durante o período. Os países americanos que apresentaram as maiores taxas foram Bahamas com 1.891, seguido do Haiti com 1.435 e Trinidad e Tobago com 1070 casos.

No Brasil, de 2007 até junho de 2016, foram notificados no Sinan 136.945 casos de infecção pelo HIV, sendo as duas regiões com maior número de casos a Sudeste com 71.396 (52,1%) e a Sul com 28.879 (21,1%) (BRASIL, 2016).

A taxa de detecção de AIDS no Brasil tem apresentado estabilização nos últimos dez anos, com uma média de 20,7 casos/100 mil habitantes. A região Sul apresentou uma leve tendência de queda de 7,4%, passando de 30,1 casos/100 mil habitantes em 2006 para 27,9 em 2015 (BRASIL, 2016). No estado do Paraná, desde os anos 80 até o ano de 2015, foram registrados mais de 40 mil casos de AIDS/HIV e, ao analisar as taxas de detecção de HIV/AIDS por 100 mil habitantes, observadas entre 2007, 2010 e 2014 nas principais regionais de controle do estado, as maiores taxas estão na região de Paranaguá. Já, na região de Maringá em 2007 apresentou uma taxa de detecção de 16,8 casos por 100 mil habitantes em 2007, reduzindo para 13,6 em 2010 e aumentando para 18,6 em 2014 (PARANÁ, 2015).

Uma das propostas para o setor de saúde global (UNAIDS/WHO, 2015) na luta contra o aumento do HIV, para 2016-2021, é mapear o caminho através de cinco diferentes direções: 1. Usar a estratégia acurada de informações para entender a epidemia do HIV e respostas foco; 2. Definir pacotes essenciais de alto impacto para intervenções no HIV, seguindo a continuidade dos serviços prestados; 3. Ampliar os serviços de atendimento ao portador para diferentes populações e localizações para alcançar a equidade, maximizar o impacto e garantir a qualidade; 4. Implementar modelos fundos sustentáveis para respostas ao HIV e reduzindo custos; e 5. Inovar em tecnologias para o HIV e organizar caminhos para fornecer serviços.

O enorme poder da TARV para prevenir tanto a doença e transmissão do HIV faz expandir ainda mais o tratamento prioritário para o HIV. Percebendo o potencial da TARV, existiu a necessidade de duplicar o número global de pessoas que disponibilizam do tratamento em 2015 (BRASIL, 2016). Além disso, as pessoas necessitam iniciar o tratamento o quanto antes, aumentando as proporções de alcance da terapia, além da necessidade de manter os pacientes ao tratamento e a adesão de novos indivíduos para alcançar e sustentar a supressão viral. Oportunidades para melhorias estão disponíveis ao longo de toda a cascata de serviços de tratamento e cuidados (UNAIDS/WHO, 2015).

Nos últimos anos, mesmo com o aumento no número de novos casos de HIV/AIDS, em todo o mundo, a introdução de métodos de prevenção e controle da doença, principalmente da TARV, tem apresentado resultados promissores. Apesar dos avanços, muito ainda têm que ser feito em todas as direções. Entretanto, a contaminação com vírus e sua replicação não podem ser combatidas por completo, tornando a cura para o HIV/AIDS um caminho obscuro para o futuro.

O Vírus da imunodeficiência humana ou Human Immunodeficiency Vírus (HIV) causa danos progressivos à imunidade da célula e, com isso, se torna um espectro a manifestação de outras doenças, enquanto que a síndrome da imunodeficiência adquirida ou The Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) se refere a um estágio avançado da infecção pelo vírus, sendo assim, caracterizada como uma severa imunodeficiência, elevando a ocorrência de doenças como a tuberculose e infecções oportunistas (COCK et al., 2000).

A origem da epidemia da AIDS, apesar de parecer incerta, é relatada por volta de 1959 na África, se expandindo rapidamente nos anos 70 e 80, espalhando-se para a Ásia e leste Europeu, devido ao uso de drogas injetáveis e transmissão sexual (COCK et al., 2000), principalmente nos anos 70, quando indivíduos que apresentavam casos de pneumonia e algum tipo de imunossupressão que levava a inversão na relação de linfócitos CD4 e CD8 (LOMAR et al., 2010). Diversos estudos passaram a descrever as possíveis causas, que envolviam distúrbios na formação dos linfócitos T4, levando os pesquisadores a acreditar que a AIDS se tornaria uma pandemia letal na segunda metade do século 20 (WONG-STAAAL; GALLO, 1985).

Com o avanço nas pesquisas começaram a surgir métodos e drogas para combater a replicação viral. Em meados dos anos 90, programas de incentivo ao uso de terapias de combate ao vírus foram implementados pelo Ministério da Saúde, implantaram-se principalmente no Brasil, tornando de amplo acesso a introdução de terapias em combate ao vírus (BRINDEIRO et al., 2003).

Na atualidade, as principais indagações que envolvem as pesquisas se direcionam para verificar possíveis antígenos para o combate a replicação viral, e ao mesmo tempo reduzindo os danos ao sistema imunológico. LU et al. (2016) demonstraram em macacos chineses que uma vacina oral feita de vírus inativado (SIV) e *Lactobacillus plantarum*, induziu a regulação das células T, na qual suprimiu a ativação de Células T CD4*SIV, prevenindo a Replicação SIV, e protegendo os macacos das mudanças ocorrentes da SIV.

Desde a descoberta da doença, clínicos, cientistas, oficiais de saúde pública, legisladores e voluntários que têm trabalhado juntos para cuidar de pessoas com infecção do HIV, voltaram seus esforços para identificar novas drogas e melhorar sua eficácia, melhor entender o vírus e avaliar a patogenia, encontrar novas ferramentas para o diagnóstico e prevenção do HIV, avaliar o papel das co-infecções, e atenuar os efeitos adversos do tratamento antirretroviral. Essencialmente, têm-se focado em direções para gerenciar os pacientes de acordo com um modelo de experiência clínica (IPPOLITO et al., 2013).

3.1.2. O ciclo de infecção viral.

O HIV tem uma replicação dependente de um DNA intermediário (próvírus) integrado ao genoma da célula hospedeira que se forma a partir do RNA, apresentando um formato esférico, com aproximadamente 100nm de diâmetro que contém duas fitas de RNA e proteínas estruturais estabilizadas com um capsídeo proteico, circundado por um envelope externo de glicoproteínas em uma membrana lipídica (NADLER, 2004).

Após a infecção pelo vírus HIV, inicia-se o ciclo viral, com a invasão das células hospedeiras, pela a entrada do vírus na célula através da ligação da proteína de superfície (gp 120) com o receptor CD4. Este evento inibe a ativação a proteína APOBEC3G, um antiviral natural da célula, que promove a permutação da guanina-actina (G-A) durante a transcrição reversa, levando a sua degradação. Assim, o RNA viral é convertido a DNA pelas enzimas transcriptase reversa e ribonuclease H, integrando-se ao hospedeiro através da enzima integrase, que depende da sua ligação com um cofator celular denominado LEDGF/p75 (SABINO; BARRETO; SANABANI, 2010).

Segundo Yang et al. (2005) estas mudanças eventualmente conduzem para a formação de um grupo de seis hélices pelo ectodomínio gp41 que promove a fusão viral à membrana celular. Sabino et al. (2010) acrescentam que proteínas celulares e virais controlam a expressão gênica do HIV, onde inicialmente são sintetizadas. O acúmulo da proteína *Tat* no núcleo da célula aumenta a transcrição da proteína *Rev*, que regula a expressão do RNAm, levando a produção de proteínas estruturais. Posteriormente a síntese da proteína precursora *gag*, esta passa ser direcionada para a montagem da partícula viral e a liberação do vírus ocorre por brotamento. Nessa fase, a enzima de protease processa as proteínas precursoras de *pol* e *gag*, tornando a partícula viral madura e capaz de infectar uma nova célula.

Tabela 01. Função dos genes não-estruturais do HIV-1, descrita por Sabino et al. (2010).

GENE	FUNÇÃO
REV (P19)	Regula a expressão de RNA mensageiro.
TAT (P14)	Transativação.
VIF (P23)	Fator de infectividade, inibe atividade da APOEC3G.
VPR (P15)	Atua na replicação viral; ajuda na infecção de macrófagos.
VPU (P15)	Atua na liberação da partícula viral, rompe os complexos CD4-gp160.
NEF (P27)	Atua de várias formas, podendo aumentar ou diminuir a replicação viral.

Deste modo Lomar (2010) acrescenta que as existências de alguns co-receptores são necessárias para que ocorra a entrada do vírus, que darão suporte ao seu processo de acoplamento as células linfocitárias.

Nas primeiras semanas, logo após a infecção, os anticorpos específicos aumentam e a carga viral diminui, e os vírus são encontrados em maior quantidade dos tecidos linfóides, que são aprisionados no interior das células dendríticas foliculares no interior dos centros germinativos. As células CD4 se deslocam para esses centros para detectar os antígenos capturados e estimulam os linfócitos B à elaborarem uma resposta imunológica (LOMAR, 2010).

A literatura descreve três principais classificações clínicas da doença a partir da infecção pelo vírus. A Síndrome Retroviral Aguda (ARS) é denominada para sinais e sintomas que ocorrem durante esta fase de soro conversão, na qual, corresponde a aguda ou primária fase de infecção (ROUTY; CAO; MEHRAJ, 2015).

Na fase assintomática da doença muitos conceitos abrangem este processo de

transição da doença, pois mesmo com a presença do vírus, o sangue periférico continua inoculo com a supressão imune. A ativação de células T CD4 pode estar em parte, relacionada a linfopenia, pois a presença destas células ativadas parece ser essencial para a replicação viral. Além disso, muitos órgãos abrigam uma grande parte destas células presentes em todo o corpo, entretanto, perdas na infecção crônica do HIV assintomática não refletem com precisão no sangue periférico dificultando o diagnóstico (FORD; PURONEN; SERETI, 2016).

São considerados portadores da AIDS os pacientes que apresentam algumas das doenças oportunistas definidoras com qualquer nível de CD4 ou aqueles que tem 200 ou menos linfócitos CD4/mm³, mesmo sem infecções oportunistas (LOMAR et al., 2010).

Na década de 90, nos primórdios da terapia, só recebiam o benefício apenas pessoas que sabiam que estavam infectadas, porém, mais da metade das pessoas que tinham sido diagnosticadas com a AIDS, não sabiam que eram portadoras da infecção pelo HIV antes de completar nove meses do diagnóstico da doença, devido as limitações causadas pelo processo de diagnóstico. Indivíduos que adquiriam a infecção pouco antes de realizar o exame diagnóstico, apresentavam-se assintomáticos e não eram inseridos à terapia imediatamente, apresentando grandes chances de vir a óbito poucos meses depois (PORTER; WALL; EVANS, 1993).

Com o avanço dos métodos de prevenção, formas terapêuticas de combate do ciclo da replicação viral e terapias adicionais para melhorar o quadro imune destes pacientes, levou a melhoras na qualidade de vida, assim como, aumentou a expectativa de vida desta parte da população que sofre com este quadro patológico.

3.2. A Terapia antirretroviral e a interação entre classes medicamentosas.

A concepção da terapia medicamentosa foi introduzida como sendo o principal meio de controle da replicação viral e manutenção das células imunológicas. Entretanto, a efetividade da terapia, a combinação de medicamentos e a toxicidade da combinação são os principais motivos de críticas e debates no meio científico.

Segundo o *Antiretroviral Therapy Cohort Study*, o tratamento com as drogas antirretrovirais em pessoas com HIV-1 tem aumentado significativamente desde a

introdução da combinação da terapia antirretroviral em 1996 (HIRSCH et al., 2008). Apesar das mortes relatadas pela AIDS e as taxas de doença oportunistas permanecerem caindo, atenção especial tem sido dada ao tratamento e seus efeitos adversos, como a lipoatrofia, lipohipertrofia, resistência à insulina com consequente hiperglicemia, hiperlipidemia, doenças cardiovasculares, osteopenia e não menos comum, lactemia assintomática (CARR et al., 2000; SCULIER et al., 2014).

Entretanto, na ausência de qualquer perspectiva de cura com os atuais meios de tratamento, o momento do início da terapia antirretroviral (TARV) é condicionado por condições relativas ao estado clínico do paciente, à progressão do dano ao seu estado imunológico, e a efeitos colaterais em longo prazo dos medicamentos disponíveis (RAMOS FILHO et al., 2003).

Segundo Lomar e Diament (2010) os critérios de avaliação dos pacientes adaptados, atualmente, para iniciar-se a terapêutica da fase crônica da infecção pelo HIV, levam em consideração o estado clínico e a contagem de linfócitos CD4+. O acompanhamento da carga viral, também auxilia na escolha dos esquemas ideais de intervenção e na objetividade do tratamento para reduzir a carga viral à níveis abaixo de 50 cópias/ml.

Ramos Filho et al. (2003) descreve que a combinação medicamentosa da terapia antirretroviral deve ser individualizada, levando em conta aspectos particulares dos indivíduos, como a existência de co-infecções (hepatite B ou C), estado imunológico (nível de linfócitos CD4+), sexo, risco de doenças cardiovasculares, uso de fumo, álcool, medicações (rifampicina ou outras), hipertensão arterial e diabetes, gestação ou risco gestacional, etc.

A complexidade medicamentosa utilizada no combate virológico e a manipulação de diferentes fármacos conduzem aos efeitos adversos que causam as citotoxicidades decorrentes do uso contínuo da TARV. Entretanto, verificar como e em que intensidade estas interferências ocorrem, auxiliam no entendimento de como intervir e controlar estas ocorrências.

3.2.1. Classificação das drogas antirretrovirais e suas principais modificações metabólicas.

Atualmente, seis grupos de medicamentos são utilizados no tratamento antirretroviral: os inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa (INTR); os inibidores não-nucleosídeos de transcriptase reversa (INNTR); os inibidores de protease (IP); os inibidores de fusão (IF); inibidores de receptores CCR5 (ICCR5); inibidores de integrase (II) (LOMAR; DIAMENT, 2010).

Dentro destes grupos de medicamentos existem diversos tipos de drogas usadas no combate da atividade de replicação viral, dentro do ciclo viral, que ocorre em cada paciente. Lomar e Diament (2010) classificaram as principais drogas (Genéricos):

INTR – Zidovudina; Didanosina; Didanosina-EC; Estavudina; Lamivudina; Abacavir; Tenofovir; Emtricitabina.

INNTR – Nevirapina; Efavirenz; Etravirina; Rilpirivina.

IP – Indinavir ou Indinavir/r; Ritonavir; Nelfinavir; Fosamprenavir/r; Saquinavir/r; Lopinavir; Atazanavir ou Atazanavir/r; Tipranavir/r; Darunavir/r.

IF – Enfuvirtide.

ICCR5 – Maraviroque.

II – Raltegravir.

Segundo Ramos Filho (2007) nenhum dos antirretrovirais é isento de efeitos colaterais, e alguns deles relacionados com toda uma classe, enquanto, outros são mais relacionados com determinadas drogas, individualmente. No presente estudo, os efeitos adversos foram classificados apenas para as classes medicamentosas que apresentaram interferência direta na regulação do metabolismo de triacilgliceróis e ácidos graxos e modificações decorrentes no tecido adiposo, através da estratégia de busca.

3.2.1.1. Efeitos adversos dos INTRs:

Nolan et al. (2003), descrevem que os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs) foram os primeiros agentes terapêuticos que demonstraram a eficácia clínica na supressão viral de pacientes com HIV. Atualmente, podem ser adotados na TARV, a combinação de três INTRs, ou dois INTRs em combinação com os inibidores

de protease (IPs) ou Inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTRs). A atividade antirretroviral dos INTRs é determinada pela habilidade de inibir a *RNA-dependente* da atividade da *DNA-polimerase* na transcriptase reversa do HIV, e que quando administrados possuem o papel de inibir a síntese de DNA-mitocondrial.

Shikuma et al. (2001), complementam que o DNA mitocondrial bem como a massa do tecido adiposo periférico, diminuem substancialmente no tecido adiposo subcutâneo de pacientes com lipodistrofia submetidos a TARV contendo INTRs. Esta mesma perda em pacientes que não possuem a lipodistrofia isso não ocorre, sugerindo que nem todos os indivíduos tratados com INTRs contidos na TARV são suscetíveis aos seus efeitos colaterais.

Os INTRs causam marcada toxicidade mitocondrial como observado em estudos conduzidos com adipócitos mantidos em cultura celular. A maioria das drogas utilizadas no estudo ocasionaram redução do DNA mitocondrial das células após 19 dias de tratamento. Entretanto, existem indícios de novas drogas com estruturas de sinalização e acoplamento menos danosas, como é o caso da droga BMS-986001, que pode reduzir este efeito deletério (WANG; FLINT, 2013).

A Zidovudina (AZT, RetrovirTM) têm relacionado-se com uma série de efeitos adversos: anorexia, fadiga, mialgias, insônias, e os efeitos crônicos como: inibição do ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA), mielossupressão, neutropenia e anemia. Já o Tenofovir (VireadTM) é o único análogo nucleotídeo que é comercializado para o tratamento do HIV. Seus principais efeitos adversos são: náuseas, vômito, dores abdominais e tonturas, além de efeitos crônicos causados pela toxicidade renal (MARGOLIS et al., 2014).

Em outro estudo, onde avaliaram dois grupos diferentes de terapia utilizando os INTRs, verificou a eficácia e segurança da Zidovudina (combinado com Lamivudina e Nevirapina) e Tenofovir (combinado com Emtricitabina e Efavirenz). Pode-se observar que o surgimento de efeitos adversos causados pelos regimes, foram muito maiores, para os pacientes tratados com Zidovudina comparado ao Tenofovir, sendo a anemia o mais frequente efeito adverso retratado pelos pacientes que receberam a Zidovudina (47%) e toxicidade renal para os pacientes que receberam Tenofovir (THUPPAL et al., 2015).

A Didanosina (Videx™) é descrito como um análogo da dioxiadenosina que é eliminado via sistema renal. Os principais efeitos adversos da Didanosina são pancreatite, neuropatia periferal, esteatose hepática e acidose láctica, características de toxicidade mitocondrial, o que limita o uso desta medicação (MARGOLIS et al., 2014). Ainda, Chang et al. (2012) associam o uso da droga a ocorrência de hiperplasia regenerativa nodular, fibrose e esteatose hepática, tornando o seu uso melhor monitorado.

A Estavudina (Zerit™) é um análogo da timidina e um potente inibidor da replicação do HIV-1 *in vitro*. Cerca de 40% da Estavudina é renalmente eliminada pela filtração glomerular e seleção tubular. Dentre os principais efeitos adversos estão a neuropatia periférica gerada pela toxicidade mitocondrial, assim como lipoatrofia (MARGOLIS et al., 2014).

Entretanto, a lipoatrofia pode ser evitada e pelo menos parcialmente invertida, evitando a utilização de inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa de análogos da timidina, como no caso da Estavudina (WALL et. al, 2013). Em um estudo que utilizou a mudança de d4T para RAL em pacientes com HALS observou a associação com um aumento na massa de gordura de membros e uma melhoria nos marcadores de diferenciação de adipócitos e função mitocondrial no TAS (DOMINGO et al., 2014).

A Lamivudina (Epivir™) tem sido descrita como um análogo da di-deoxi-citidina similar a Emtricitabina, sendo eliminada via filtração glomerular e secreção tubular. Sua taxa de toxicidade é baixa e os efeitos adversos mais comuns são reportados em co-administração com outros antirretrovirais. Dentre os principais sintomas estão: dores de cabeça, náuseas, mal-estar e fadiga, sinais e sintomas nasais e tosse (MARGOLIS et al., 2014).

Em um estudo multicêntrico (24 semanas), onde adultos portadores de HIV-1 com experiência em terapia antirretroviral, foram avaliados quanto a eficácia e segurança entre a combinado de tenofovir/Emtricitabina + Atazanavir/ritonavir (G1) e o simplificado Abacavir/Lamivudina + Atazanavir (G2). Após 24 semanas, as taxas de efeitos adversos de graus 2-4 foram similares entre os dois grupos, mas um excesso de hiperbilirubinemia (grau 3-4) foi maior para o G1 (30%) comparado ao G2 (13%). Para o G2, entre a semana inicial e 24, foram verificados aumentos nos níveis séricos de HDL,

assim como melhora nos marcadores ósseos e renais (WOHL et al., 2014). Esta baixa intolerância foi semelhante aos dados descritos anteriormente por Laurent et al. (2011) em relação a administração de Lamivudina adicionado a Didanosina.

O Abacavir (ZiagenTM) é um análogo da Di-deoxi-guanosina. O Abacavir não é um substrato do CYP, seu metabolismo é degradado pelo álcool desidrogenase e glucuronidação. Assim como outros INTRs, o Abacavir é fosforilado intracelularmente em um metabólito ativo. A presença do gene HLA-B*5701 em pacientes está associada com elevadas taxas de desenvolvimento de reações de hipersensibilidade, febre, erupções cutâneas, sintomas gastrointestinais, mal-estar, fadiga e sintomas respiratórios. Em casos severos, os pacientes desenvolvem anafilaxia, falha renal e ou hepática, entre outros casos incomuns (MARGOLIS et al., 2014).

Foi visto que a combinação de Abacavir/Lamivudina + Raltegravir, se mostrou similar em relação aos efeitos adversos comparado Tenofovir/Emtricitabina + Raltegravir. E nenhum paciente descontinou o tratamento com a combinado com Abacavir, por hipersensibilidade. Além de apresentar um aumento superior em relação as demais combinações no percentual de elevado do HDL (MARTÍNEZ et al., 2013).

Em outro estudo ao avaliar pacientes portadores de HIV-1 virgens e tratados com terapia antirretroviral, submetido ao tratamento combinando o Abacavir com Lamivudina + Darunavir/Ritonavir. Os principais efeitos adversos relatados durante o estudo foram, dislipidemias, sintomas gastrointestinais, hipersensibilidade ao medicamento, e um paciente apresentou: falha renal, neutropenia, artralgia, lipodistrófica e osteoporose. Além de, uma significava, mas clinicamente insignificante aumento nas enzimas hepáticas ASL e ALT. Concluindo que o composto de medicamentos pode ser uma efetiva e bem tolerada alternativa para terapia de pacientes portadores de HIV-1 virgens e tratados (PODZAMCZER et al., 2014).

A Emtricitabina (EmtivaTM) é apresentada na literatura como um análogo da Di-deoxi-citidina semelhante a Lamivudina com diferentes características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, com baixa toxicidade. Seus principais efeitos colaterais são: hiperpigmentação de mãos e pés, dores de cabeça, desconfortos gastrointestinais, erupções cutâneas e pouca toxicidade mitocondrial (MARGOLIS et al., 2014).

A combinação de Tenofovir/Emtricitabina apresentou maior número de descontinuações em relação ao Abacavir/Lamivudina, assim como a combinação de Abacavir/Lamivudina apresentou melhor perfil de lipídeos plasmáticos, comparado ao Tenofovir/Emtricitabina (MARTÍNEZ et al., 2013).

3.2.1.2. Efeitos adversos dos INNTRs:

Os inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa apresentam-se como uma classe medicamentosa importante para o controle a replicação viral durante o ciclo do HIV. Existem cinco INNTRs (Nevirapina, NVP; Efavirenz, EFV, Etravirina, ETR; e Rilpivirina, RPV) que são atualmente aprovados pela “*US Food and Drug Administration*” (FDA) e um, a Delarvidina (DLV), que têm sido apenas aprovado pela União Europeia (USACH; MELIS; PERIS, 2013).

A era dos INNTRs, começou com a descoberta do 1-(2-2-hidroxietoximetil)-6-(feniltiol)timina (HEPT) e o Tetrahydroimidazol[4, 5, 1 -jkj][1, 4]benzodiazepina-2(1H)-1 e -Thione (TIBO) como específico inibidor de HIV-1, mas eles são inativos contra o HIV-2 ou algum outro retrovírus, interagindo com um sítio alostérico do RT HIV-1 (USACH; MELIS; PERIS, 2013).

A NVP tem sido indicado durante a gravidez pela FDA sendo um dos maiores benefícios a prevenção na transmissão do HIV-1 de mães para os filhos. Dentre seus principais efeitos adversos estão as reações cutâneas graves e potencialmente fatais e hepatotoxicidade, incluindo casos fatais, como hepatite fulminante (USACH; MELIS; PERIS, 2013).

Crianças infetadas durante a gestação na África do Sul tratados em dois tipos de terapia diferentes, a primeira baseada em IPs (Ritonavir e Lopinavir) e o outro baseado no regime de INNTR (Nevirapina) apresentaram uma desfavorável concentração de lipoproteínas e triglicérides comparado aos que mudaram para a terapia baseada no NVP. Estas alterações metabólicas representar riscos crônicos em respeito as doenças cardiovasculares, assim como, a exposição a fatores de risco que tem sua origem durante a infância (ARPADI et al., 2013).

O DLV tem sido atribuído para gravidez categoria C (FDA) e os eventos adversos com a droga mais frequentemente relatados entre os pacientes que receberam a medicação, seja em monoterapia ou não, são erupções cutâneas graves, incluindo

raros casos de eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson; ansiedade e sintomas depressivos; bronquites, faringites, sinusites, aumento da infecção respiratória e tosse; náuseas, vômito e diarreia; entre outras (USACH; MELIS; PERIS, 2013).

Ao comparar dois tipos de terapias diferentes, foi avaliado a eficácia e segurança da combinação de Zidovudina/Didanosina/Nevirapina e Zidovudina/Lamivudina/Delarvidina, durante 52 semanas. Ambas terapias apresentaram boa supressão máxima viral (59% vs. 45%). Sendo o único efeito adverso relatado em ambos os grupos foram apenas erupções cutâneas, entretanto, a toxicidade medicamentosa não pode ser verificada (CONWAY, 2000).

O EFV é aprovado pela FDA para gravidez categoria D, sendo não recomendado pela WHO em 2009, durante o primeiro trimestre da gravidez. Dentre os principais efeitos adversos estão as dores de cabeça, tontura, insônia, redução da concentração, agitação, amnésia, sonolência, fadiga, alucinação, erupções cutâneas, eritema multiforme e síndrome de Steven-Johnson, náuseas, vômitos e diarreia, e mudanças lipídicas e lipodistrofia moderada quando acompanhada de outras terapias durante a TARV (USACH; MELIS; PERIS, 2013).

Em um estudo de caso controle, foi verificado aumento das mamas retratado poucas semanas após o início da terapia. Na qual estava submetida há 4 meses ao regime de terapia composto por Abacavir, Lamivudina e Efavirenz, observando o crescimento das mamas poucas semanas após o início. Após a substituição do EFV por NVP ginecomastia deixou de existir. A ginecomastia é dada como um efeito adverso raro causado pela TARV em adultos tratados por mais de dois anos (cerca de 2,8% dos pacientes) (MEERKOTTER, 2010). Uma das possíveis hipóteses retratadas pelos autores seria a interação do EFV com o tecido mamário e o aumento do risco de malignidade pode ser direto ou indiretamente (VAN RAMSHORST et al., 2013).

A segunda geração de INNTRs atualmente inclui ETR e RPV, pertencentes da família dos Di-aril-piridina (DAPY). Este tipo de medicação exibiu um melhor perfil de resistência e um aumento na barreira genética do desenvolvimento da resistência. O ETR não é recomendado durante a amamentação (categoria D) seus principais efeitos adversos são a náusea, menor ocorrência de síndrome de Stevens-Johnson e reações de risco de vida (comparado ao EFV). Sendo a taxa de hipertriglicemia aumentada em

homens (9,3%) tanto quanto em mulheres (1,1%). O RPV tem sido classificado como medicação de gravidez, categoria B. Sendo seus principais efeitos adversos: erupções cutâneas, baixas elevações lipídicas e baixas incidências de eventos neurológicos e psiquiátricos (USACH; MELIS; PERIS, 2013).

Ao analisar os efeitos sobre as alterações lipídicas, os efeitos adversos e a distribuição da gordura corporal em adultos infectados com HIV-1, virgens de terapia, submetidos a terapia composta de Rilpirivina ou Efavirenz com mais dois INTRs. O RPV resultou em um aumento significativamente menor nos parâmetros lipidêmicos e menores anormalidades lipídicas comparado ao EFV, ao passo que foi associado a alterações semelhantes nos riscos para doenças coronarianas de Framingham e mudanças na distribuição da gordura corporal. Indicando que o RPV apresenta um perfil de segurança melhor durante 96 semanas. Não foram encontrados dados que apresentem os efeitos adversos do ETR (TEBAS et al., 2014).

3.2.1.3. Efeitos adversos dos IPs

Em geral, os inibidores de protease são bem tolerados. Assim como outros antirretrovirais, apresentam maior toxicidade descrita após longos períodos de uso. Dores abdominais, náuseas, vômito e diarreia surgem ao início do tratamento, e cronicamente levando a dislipidemias como: altas taxas de colesterol total, LDL, triglicerídeos e baixo HDL, em mecanismos relatados para aumentar a secreção de VLDL (*Very Low-Density Lipoprotein*). Entretanto, os antirretrovirais são administrados em combinação, e isso dificulta separar o efeito específico de cada droga.

Pacientes tratados com Inibidores de não-nucleosídeos de transcriptase reversa (INNTRs) desenvolvem toxicidade mitocondrial, que em conjunto com os Inibidores de Protease (IP), levam a redução da expressão de PPAR γ , reduzindo o processo de diferenciação e maturação do adipócito (JAIN et al., 2012).

O Saquinavir (InviraseTM) foi o primeiro inibidor de protease aprovado pela FDA (1995). Rapidamente metabolizado pela CYP3A4, primeira via de metabolismo hepático. Quando utilizado em conjunto com o Ritonavir sua bioatividade é muito maior. Seus efeitos adversos comuns incluem náuseas, diarreia e desconforto abdominal (MARGOLIS et al., 2014).

Em estudo multicêntrico que verificou taxa de carga virológica em pacientes adultos infectados com HIV-1 atribuídos ao Indinavir/Ritonavir (IDV/RTV; 800/100mg 2 vezes ao dia) ou Saquinavir/Ritonavir (SQV/RTV; 1000/100 mg 2 vezes ao dia). Dos 306 pacientes expostos ao estudo, 100 (33%) apresentaram pelo menos 1 efeito adverso de intensidade 3 ou 4 (41% no IDV/RTV vs. 24% no SQV/RTV, $p=0.001$), havendo uma diferença significativa entre os 2 grupos em relação a distribuição dos órgãos e sistemas onde ocorreram os efeitos adversos de intensidade 3 e 4, com maior número de ocorrências renais, dermatológicas e gastrointestinais no grupo IDV/RTV (DRAGSTED et al., 2003).

Indinavir (CrixivanTM) foi um dos primeiros IPs a ser comercialmente utilizados. Devido a sua toxicidade, o Indinavir tem sido substituídos por outros IPs, é metabolizado também pela CYP3A4. O mais importante efeito adverso do Indinavir é a nefrolitíase, a qual pode ocorrer no início do tratamento, mas também tem sido reportada tardiamente (1,5 a 3 anos) após cessar o uso da droga (MARGOLIS et al., 2014).

Ao verificar em dois grupos de pacientes virgens de terapia tratados com IDV/RTV (800/100mg) ou (400/100mg) 2 vezes ao dia adicionado a mais dois INTRs. A carga viral, contagem de células CD4, tolerabilidade e concentração de IDV foram mensuradas durante 48 semanas. Durante todo o período, a descontinuação, interrupção e o surgimento de efeitos adversos se tornou significativamente maior em pacientes que administraram a maior dosagem. Outro ponto avaliado pelos autores, foi que 80% dos pacientes do grupo de maior concentração que apresentaram intolerância, e foram submetidos a dosagem menor, aumentaram ou reduziram o efeito adverso. A intolerância digestiva, nefrolitíase ou nefropatia e os efeitos retinóides foram as causas mais frequentes de descontinuação (KONOPNICKI et al., 2005).

O lopinavir é co-formulado com ritonavir (KaletraTM) dentre os principais efeitos adversos estão a diarreia, náuseas e dores abdominais com lopinavir/ritonavir. A ocorrência de hipertrigliceridemia é maior que outras medicações e o uso contínuo acarreta em aumentado risco de infarto do miocárdio. Entretanto, o Tipranavir (TPV) é uma medicação também metabolizada via CYP3A4, e possui uma vida média de 5-6 horas. Apresentando maior hepatotoxicidade que os demais IPs. Seus efeitos mais

severos conhecidos apresentaram-se em pacientes com Hepatite B e C. Além de, diarreia, náuseas, fadiga e hemorragia intracranial (com baixa incidência) (MARGOLIS et al., 2014).

Em um estudo que pacientes foram randomizados para receber sob consciência 500/100 mg, 500/200 mg de Tipranavir (TPV) potencializado com ritonavir (r) ou 400/100 mg de lopinavir (LPV) potencializado por ritonavir (r) em combinação com o regime complementar de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) e Lamivudina (3TC). Dentre as 48 semanas de terapia, os mais frequentes efeitos adversos encontrados entre os 3 grupos foram: diarreia, náuseas, dores de cabeça, nasofaringites, dores abdominais, vômitos. Contudo, sintomas gastrointestinais e colesterol plasmático de grau 3 e 4 foram observados mais frequentes no grupo TPV/r200, com valores, respectivamente, de: 2,2%, 3,7% e 2,7% para os grupos TPV/r100, TPV/r200 e LPV/r (COOPER et al., 2016).

O Darunavir (Prezista™) é um inibidor de protease não-peptídico metabolizado pela CYP3A4. Com meia-vida de 15h aproximadamente, o Darunavir tem uma baixa incidência de intolerância a glicose, hipertrigliceridemia, e aumentado colesterol total comparado com Lopinavir, sendo os mais comuns efeitos adversos diarreia, náusea, e dores de cabeça (MARGOLIS et al., 2014).

Ao randomizar pacientes de 16 diferentes hospitais, para verificar o efeito do Darunavir/Ritonavir (800/100 mg/dia) ou Atazanavir/Ritonavir (300/100mg/dia) adicionados a Tenofovir/Emtricitabina (245/200 mg/dia) no perfil lipídico e riscos cardiovasculares de pacientes virgens de terapia. Pode-se observar um aumento no fenótipo de subfração de LDL nos pacientes inseridos no grupo Duranavir/Ritonavir, entretanto, em maior escala, houve um maior aumento nos níveis de triglicédeos plasmáticos para os que iniciaram a terapia com Atazanavir/Ritonavir. Não sendo apresentado pelos autores conclusões a respeito dos riscos cardiovasculares (SAUMOY et al., 2014).

O medicamento Atazanavir (Reyataz™) (ATV) é também metabolizado via CYP3A4, e está associado com uma não-conjugada Hiperbilirubinemia de inibição da *UDP-glucuronosyl-transferase* (Uridina *paphway*). Deste modo, em alguns casos apresentando icterícia com rara hepatotoxicidade, menor hiperlipidemia e intolerância a

glicose que os demais IPs e o uso prolongado está associado a redução da função renal (MARGOLIS et al., 2014).

Gervasoni et al. (2015) investigou a distribuição das concentrações plasmáticas de ATV de acordo com a dosagem de fármaco e a relação potencial entre as concentrações plasmáticas de ATV e eventos adversos relacionados com o fármaco numa série consecutiva de 240 doentes infectados pelo HIV tratados com ATV 300 ou 400 mg / 100 mg de Ritonavir, observando uma significativa proporção de pacientes tratados com as dosagens convencionais que apresentaram concentrações plasmáticas excedendo superiormente o limiar terapêutico. Possivelmente, por um déficit de *clearance* ou pelo próprio metabolismo do ATV (via CYP3A).

O Nelfinavir (ViraceptTM) que é metabolizado principalmente pela CYP2C19, mas também pela CYP3A4 e CYP2D6. O Nelfinavir não está associado com intolerância a glicose e efeitos lipídios, entretanto, ele não é frequentemente utilizado, porque requer uma refeição rica em gorduras para sua adequada absorção e não é potencializado pelo Ritonavir. Seu principal efeito adverso retratado é a diarreia (MARGOLIS et al., 2014). Quando avaliado a sua segurança do Nelfinavir e sua eficácia, em mulheres gestantes portadoras do HIV, a qual receberam a medicação em dosagens diferentes (750mg e 1250mg, 3 vezes ao dia) adicionada a ZDV e 3TC, foi evidenciado que a combinação medicamentosa de maior concentração apresentou melhor eficiência e em geral foi bem tolerada pelas mulheres durante a gestação, trabalho de parto e pós-parto. Acima de tudo, sem efeitos clínicos adversos significantes atribuídos ao tratamento (BRYSON et al., 2008). Entretanto, outro estudo com 42 crianças de crianças avaliadas durante três meses sob terapia com Nelfinavir, apenas 4 pacientes apresentaram efeitos adversos (diarréia, erupções cutâneas e hipertransaminasemia) (RESINO et al., 2006).

O Fossamprenavir (FPV, LexivaTM) é uma pró-droga do Amprenavir, metabolizada pela CYP3A4, sua potencialidade é aumentada quando coadministrado com Ritonavir. Dentre seus principais efeitos adversos estão náuseas, vômito e diarreia, erupções cutâneas, entretanto, sem grandes alterações lipídicas (MARGOLIS et al., 2014). Quando verificado em pacientes com alto grau de comprometimento patológico, com resistência de dois ou mais inibidores de protease, inseridos a terapia com FPV em

dose padrão (700 mg), ou com dose alta (1400 mg), adicionados a diferentes IPs (LPV/RTV), a terapia apresentou uma prevalência alta de efeitos adversos de grau 2-4 em todos os grupos (36%, 52%, e 63%), respectivamente. No entanto, os principais efeitos adversos reportados, foram: infecções ou infestações; distúrbios gastrointestinais; falha renal (MOLINA et al., 2009).

Quando testada em voluntários saudáveis, utilizando a dosagem de foscarnavir (1400 mg) adicionado a o Ritonavir (100 ou 200 mg), 88% dos pacientes apresentaram pelo menos um efeito adverso causado pela droga, dentre eles: dores de cabeça, náusea e parestesia oral. Onde a dose inferior (100mg) de RTV administrada junto ao FPV mostrou-se sob eficácia similar a dose maior, gerando menor incidência de alterações lipídicas e efeitos adversos (RUANE et al., 2007).

O Ritonavir (NorvirTM) é metabolizado pela CYP3A4 (maior parte) e CYP2D6 (menor parte). Geralmente é acompanhado por outros IPs, devido ao seu papel de "potencializador farmacocinético", sendo apresentado em diferentes estudos por auxiliar no aumento da eficácia de outros medicamentos, testado em diferentes doses, variando sua dosagem dependendo de qual medicação é combinada durante a terapia (ADLER-WAILES et al., 2008; COOPER et al., 2016; RUANE et al., 2007; ZHA et al., 2013). Dentre os principais efeitos adversos causados pela dose-dependência estão a náusea, vômitos e dores abdominais, especialmente no início do tratamento. O aumento do Ritonavir tem apresentado associação com hipertrigliceridemia. Entretanto, por apresentar efeito coadjuvante com outras drogas os efeitos adversos do RTV são pouco esclarecidos na literatura.

3.2.1.4. Efeitos adversos das demais classes medicamentosas

O Enfuvirtide (FuzeonTM), o primeiro inibidor de fusão, foi aprovado pela FDA em 2003. É utilizado como complemento da terapia padrão quando há replicação viral mesmo em uso da terapia. O medicamento liga-se a proteína gp41 presente no envelope da membrana do HIV inibindo a fusão do vírus com a membrana celular. E os efeitos adversos comuns são: reações de dor, Eritremia, prurido e enduração. Os efeitos adversos raros são: reações de hipersensibilidade sistêmica, glomerulite, trombocitopenia, hiperglicemia, pneumonia e pancreatite (MARGOLIS et al., 2014).

Em um estudo que verificou o efeito do Enfuvitide na supressão viral e restauração do sistema imunológico, com média de terapia sob Enfuvitide de 13,7 meses (2-43 meses), nove pacientes descontinuaram a terapia, três por falha virológica, um por reações cutâneas e cinco por decisão própria. A descontinuação do Enfuvitide gerou uma redução na contagem de células CD4 para os níveis iniciais e aumentou a carga viral (CARSENTI-DELLAMONICA et al., 2011).

O Maraviroc (Selzentry™) aprovado em 2007 nos EUA, metabolizado na CYP3A4 é o primeiro antagonista de co-receptor de quimiocinas 5 (CCR5), prevenindo a proteína do HIV (*gp120*) de ligar-se ao receptor e entrar na célula. Os efeitos adversos encontrados no maraviroc incluem diarreia, náusea, fadiga e dores de cabeça. a FDA apresenta algumas recomendações para o maraviroc com relação a sua hepatotoxicidade (MARGOLIS et al., 2014).

Foi verificado a efetividade e segurança entre a utilização de maraviroc versus efavirenz em pacientes virgens de terapia por 5 anos. Cerca de 158 e 133 participantes terminaram o estudo (maraviroc vs. efavirenz), durante todo o período 95,3% dos pacientes que experienciaram maraviroc apresentaram algum efeito adverso e 96,1% para efavirenz. Para os efeitos adversos relatados ao tratamento pelo investigador, maraviroc apresentou-se inferior ao efavirenz (68,9 vs. 81,7%). Similarmente, apenas 10,6% dos pacientes tratados com maraviroc descontinuaram o por efeitos adversos, comparado com 21,3% dos pacientes tratado com efavirenz. A incidência de efeitos adversos sérios foi 21,4% para maraviroc e 22,7% para o efavirenz. Os eventos adversos mais comuns retratados foram: náuseas, dores de cabeça, tontura, fadiga, diarreia, vomito, sonhos anormais, além de, erupções cutâneas (COOPER et al., 2014).

O Raltegravir (Isentress™) em 2007 foi o primeiro inibidor de integrase aprovado. Ele é metabolizado hepaticamente através uridina difosfato glicuronosiltransferase e seus efeitos adversos comuns são: náuseas, tonturas, dores de cabeça, insônia e fadiga. Outros efeitos incluem a síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidermal tóxica, reações de hipersensibilidade, rabdomiólise e falha renal (MARGOLIS et al., 2014).

Ao recrutar pacientes portadores de HIV, tratados com Estavudina que apresentassem evidências de Lipodistrofia e submetidos a troca do tratamento

antirretroviral por Raltegravir por 48 semanas, foi verificado um significativo ganho de gordura nos membros, associado a simetria de distribuição de gordura corporal. Além disso, o aumento de gordura foi acompanhado pelo aumento nos níveis dos marcadores genéticos de diferenciação dos adipócitos e função mitocondrial no tecido adiposo subcutâneo. Isto pode ser justificado pelo fato de que o Raltegravir não tem apresentado efeitos tóxicos na mitocôndria como o Abacavir e Tenofovir, que ainda apresentam um grau de toxicidade mitocondrial (DOMINGO et al., 2014).

Com o surgimento da terapia antirretroviral muito tem se avançado em relação ao controle da replicação viral e manutenção ou melhora do quadro imunológico instalado. Dentre os quais, desde então é verificada a toxicidade gerada através da utilização de drogas de combate ao ciclo do vírus ou na combinação das mesmas. E muito tem sido feito, em relação, ao controle químico, dosagem e interação dos medicamentos, minimizando os efeitos deletérios dos medicamentos e mantendo a efetividade dos mesmos. E assim concedendo o surgimento de novos tipos de drogas, classes medicamentosas e interações.

Entretanto, sabemos que a TARV vem apresentando melhoras em sua tolerabilidade e efetividade, e ainda sim, é causadora de muitos efeitos deletérios aderidos a sua capacidade de supressão viral. É visto que a combinação dos INTRs à terapia gera em grande parte depleção mitocondrial causada pela toxicidade medicamentosa, assim como os INNTRs e IPs, apresentam modificações nos perfis lipídios séricos causados, principalmente, pela hepatotoxicidade (HART; SAMUELS; HULGAN, 2012; MARGOLIS et al., 2014; VILLARROYA; DOMINGO; GIRALT, 2005).

3.3. **A Síndrome da lipodistrofia**

Segundo a Organização Nacional de Desordens Raras (NORD) (2012) as lipodistrofias são desordens clínicas e metabólicas que levam a perda de tecido adiposo de varias regiões do corpo, que podem variar da gordura periférica em pequenas regiões a perda de gordura total. Estas alterações podem proporcionar apenas modificações cosméticas como também severas mudanças metabólicas como a resistência à insulina, diabetes mellitus, altos níveis de lipídeos séricos e gordura no fígado. Existem dois tipos principais de lipodistrofias, as hereditárias e as adquiridas

(advindas de efeito secundários de diversas doenças e ou drogas) como as modificações causadas pelo HIV.

Com base nestas informações, a lipodistrofia hereditária pode ocorrer de duas principais maneiras: Lipodistrofia Congênita Generalizada (CGL) (GARG; AGARWAL, 2009) e a Lipodistrofia Familiar Parcial (FPL) (SPECKMAN et al., 2000). Entretanto, outras síndromes podem manifestarem-se parcialmente ou generalizadamente como o caso da Displasia Mandibuloacral (MAD) (AGARWAL et al., 2003) e síndromes raras como a Progeróide Neonatal (NPS) (DE LUCAS-COLLANTES et al., 2016; HOU, 2009; HUSSAIN; GARG, 2016).

As lipodistrofias adquiridas são causadas principalmente por medicações, mecanismos autoimunes ou outros mecanismos desconhecidos. Dentre todas, a terapia antirretroviral em pacientes infectados com HIV (LP-HIV), é a principal causadora entre todas as adquiridas. Por fim, há ainda a lipodistrofia adquirida generalizada (AGL), lipodistrofia parcial adquirida (APL) e lipodistrofia localizada, não existindo uma definição concreta para estas eventualidades (NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS (NORD), 2012).

3.3.1. Lipodistrofia causada pelo HIV (LD-HIV)

É descrito que a lipodistrofia causada pelo HIV surge através da administração de IPs contidos na TARV por dois anos ou mais na qual os pacientes perdem gradualmente gordura subcutânea dos braços, pernas e face. Estes pacientes também apresentam acúmulo de gordura em áreas denominadas de corcunda de búfalo (*“Búffalo Hump”*), queixo duplo (*“Double Chin”*) e aumento da circunferência abdominal. Estas alterações levam muitos pacientes a desenvolverem síndromes metabólicas como a hipertrigliceridemia e, em muitos casos, diabetes mellitus (NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS (NORD), 2012).

As mudanças descritas anteriormente ocasionadas pelo HIV, seguida dos efeitos adversos causados pela TARV (Cap. 1 e 2), e isso somado aos longos períodos de intervenção tornam síndromes como a da lipodistrofia um problema adicional que pode agravar ainda mais o quadro clínico do paciente infectado pelo vírus.

Em muitos pacientes que fazem uso da TARV a lipodistrofia é causada por

alterações na expressão de fatores de transcrição chave envolvidos na lipogênese e diferenciação de adipócitos, como: proteína reguladora do elemento regulador de esterol 1c (*SREPB1c*) e o receptor activado por proliferadores de peroxissoma (*PPAR γ*). Inibidores de protease podem também induzir a resistência à insulina pela inibição na expressão de transportadores de glicose 4 (GLUT4) (NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS (NORD), 2012).

Estas modificações interrompem os ciclos de formação e armazenamento de energia na forma de triacilglicerol do tecido adiposo, ocasionando alterações estruturais, funcionais e metabólicas, mas principalmente na distribuição dos depósitos de gordura. Abrahams et al. (2014) sugere que simples mensurações antropométricas tanto quanto medidas feitas por técnicas mais sofisticadas como o DEXA, são capazes de diagnosticar a lipodistrofia causada pelo HIV. Os autores complementam que os melhores preditores de lipoatrofia em mulheres foram as variáveis antropométricas (dobras cutâneas de tríceps e coxa); e variáveis mensuradas pelo DEXA para porcentagem de gordura de membros inferiores e razão entre porcentagem de membros inferiores e altura. Os melhores preditores de lipohipertrofia em mulheres foram a razão entre circunferência cintura e quadril e para as mensurações de DEXA a razão entre percentual de gordura do tronco e percentual de gordura dos membros. Mulheres com lipoatrofia têm considerável circunferência, dobras cutâneas, porcentagem de gordura menor dos membros, quando comparadas a mulheres sem lipoatrofia, mesmo com IMC similar. Tanto a lipoatrofia como a lipohipertrofia são mais comuns em mulheres do que em homens.

Alguns métodos de verificação antropométrica são descritos, e a forma com que esses métodos são utilizados podem variar dependendo da estratégia direcionada para o diagnóstico ou caracterização específica da modificação. Assim como descreve Alencastro et al. (2017) em seu estudo que identificou a auto percepção dos sinais de lipoatrofia e lipohipertrofia em 815 participantes usuários da TARV que foram associados significativamente as medidas objetivas de verificação da redistribuição de gordura. Os sinais de lipoatrofia para perda de gordura facial e perda de gordura na bochecha foram associados com redução nas dobras intra-orbital, bucal e submandibular. Em outro sentido, os sinais de lipohipertrofia foram associados com o

aumento de circunferências como detecção do aumento do abdômen, pelo aumento da circunferência do quadril e *búffalo hump* pelo aumento na circunferência do pescoço.

Outro ponto importante visualizado na literatura, é a utilização de parâmetros que envolvem o quadro alimentar dos pacientes envolvidos com a terapia e como o padrão alimentar auxilia em um melhor quadro clínico dos pacientes, podendo assim, minimizar os efeitos adversos e evidenciar o quanto as modificações podem ser acentuadas pela má ingestão alimentar (SILVA et al., 2014).

Além das mudanças ligadas a redistribuição do tecido adiposo, que varia entre regiões viscerais e extremidades do corpo, podemos verificar que a síndrome ocasiona modificações no metabolismo hepático e energético, devido a falha na capacidade de armazenar lipídios.

Mulheres sul africanas que foram expostas por longos períodos de TARV apresentam aumento na pressão sanguínea, níveis de glicose e insulina. Estas mulheres também apresentaram mudanças na composição corporal com um aumento na relação cintura/quadril e na prevalência de lipoatrofia verificada pela mensuração de dobras cutâneas dos membros (ABRAHAMS et al., 2014). Em outro estudo houve um aumento de 34,2% na prevalência de resistência à insulina além de baixa concentração de HDL-c, hipertrigliceridemia e hiperglicemia. A prevalência de hipertrigliceridemia e baixo HDL foi de 48,4% e 57,5%, respectivamente (GUILLEN et al., 2015).

Outro mecanismo envolvido na dislipidemia associada a terapia antirretroviral foi descrita por Cunha e colaboradores (2015) na qual a hipótese é que a adoção da TARV pode causar distúrbios mitocondriais pela inibição da expressão proteica da DNA mitocondrial polimerase γ (mtDNA), levando a uma depleção de DNA mitocondrial (essenciais para a biogênese mitocondrial), disfunção na cadeia respiratória e reduzida produção de energia pelas células. Além disso, mudanças funcionais das mitocôndrias nos músculos esqueléticos promovem resistência à insulina e dislipidemias.

Pérez-Matute e colaboradores (2013) descrevem a evidência de outros mecanismos ligados aos efeitos deletérios na mitocôndria além da “hipótese Pol- γ ”, dentre as quais os pacientes aumentam a produção de citocinas pró inflamatórias que inibem a diferenciação de adipócitos auxiliando na manutenção do fenótipo lipodistrófico. Além do aumento na translocação bacteriana pelo intestino, o que

aumenta o nível de lipossacarídeos, ativação de macrófagos via receptor TLR-4 e consequentemente produção de citocinas, que possivelmente poderão influenciar no processo e inflamação do tecido adiposo visceral.

Além disso, pacientes com síndrome da lipodistrofia possuem elevada circulação de Interleucina 6 (IL-6), implicada na resistência à insulina e reduzida produção de adiponectina, entre outros (KIM et al., 2006). Pacientes homens infectados com HIV e com lipodistrofia, são mais suscetíveis a distúrbios no metabolismo da homocisteína, caracterizado pela hiperhomocisteinemia, níveis elevados de enxofre total no plasma e baixos tióis totais no plasma comparados com pacientes infectados com HIV sem lipodistrofia. A duração da TARV e a elevada insulinemia, bem como, os baixos níveis de adiponectinemia parecem ser relevantes para o surgimento desta desordem metabólica da homocisteína (DEMINICE et al., 2013).

O aumento da expressão gênica de marcadores de atividade típico de macrófagos (CD68, ITGAM, EMR1, ADAM8) e de quimiocinas (CCL2, CCL3, TNF- α) são significativamente maiores no tecido adiposo subcutâneo lipotrófico de pacientes com lipodistrofia tratados com a TARV comparado a pacientes sem lipodistrofia tratados com a TARV. Além disso, a expressão dos genes CD68, ITGAM, CCL2 e CCL3 correlaciona-se positivamente com a quantidade de gordura presente no fígado (SEVASTIANOVA et al., 2008).

Em seu trabalho Freitas et al. (2012) traçou um perfil das adipocinas de pacientes portadores de HIV sob TARV. Nestes, os níveis de leptina foram baixos em pacientes com lipodistrofia, indicando sua estreita relação com gordura corporal total, além de correlação positiva entre leptina e o índice de HOMA, e sua relação com a resistência à insulina. A adiponectina foi baixa em pacientes com acúmulo de gordura central isolada. Outro ponto visto foi a razão adiponectina/leptina baixa em pacientes com acúmulo de gordura central isolada. Nos pacientes com formas mistas de lipodistrofia houve altos níveis de PAI-1. E a resistina foi positivamente associada com HOMA em pacientes com lipodistrofia definida pela massa de gordura. Pacientes sem lipodistrofia e formas mistas de lipodistrofia têm altos níveis de *Plaminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* e baixos níveis em pacientes com acumulação central de gordura isolada. A grelina foi alta tanto em pacientes com HIV quanto nos controles apesar de

os dois grupos apresentarem IMC similar.

Há um consenso na literatura que o desenvolvimento de lipodistrofia surge a princípio pela infecção ao HIV e, posteriormente, auxiliado pela utilização da TARV. Sem levar em conta as modificações metabólicas sistêmicas, o tecido adiposo apresenta um aumento no quadro inflamatório de baixo grau que é atingido principalmente pela infiltração de macrófagos e pela disfunção no armazenamento, como predito anteriormente, gerando quadro apoptótico e característico da fibrose no tecido (SUN et al., 2013a). Sabendo disso, verificar na literatura quais os mecanismos que envolvem as mudanças do tecido adiposo causadas pelo HIV é de extrema importância. Principalmente, nas proteínas estruturais e comunicantes que envolvem as células no processo de diferenciação e maturação denominada, matriz extracelular.

3.4. **A Matriz extracelular (MEC) no tecido**

O tecido adiposo, em específico o tecido adiposo branco, tem como uma de suas principais funções o armazenamento de grandes quantidades de energia na forma de triacilglicerol. Ele é constituído por células fixas de tecido conjuntivo, denominadas adipócitos. As células adiposas uniloculares variam bastante de tamanho, podendo chegar a diâmetros superiores a 100 μm (GENESER, 2003).

Os adipócitos são um tipo celular específico derivado das células tronco mesenquimais indiferenciadas associadas à túnica adventícia das pequenas vênulas. A formação de novos adipócitos depende da atividade transcricional estimulatória do fator de transcrição receptor gama ativado por proliferadores de peroxissoma (PPARY) em conjunto com o receptor de retinóide X (RXR), importante na diferenciação dos pré-adipócitos brancos e no início da aquisição de suas características fenotípicas que conferem ao adipócito sua capacidade para acumular lipídios (ROSS, MICHAEL H.; PAWLINA, 2012).

A formação de células adiposas diferenciadas através das células-tronco mesenquimais leva a estruturação de diversos componentes que envolvem diretamente a formação celular, dentre elas, o núcleo achatado perifericamente, a funcionalidade celular de armazenamento energético, e em particular estruturas proteicas acopladas a membrana citoplasmática denominada matriz extracelular.

A MEC é descrita na literatura como uma combinação complexa de diversas estruturas secretadas, envolvidas em manter unidas as células e os tecidos. A composição e as propriedades físicas da MEC, variam de acordo com o tipo de tecido, localização e estado fisiológico; podem ser percebidas por receptores de adesão celular que, por sua vez, instruem as células a um comportamento apropriado em resposta ao seu ambiente. Deste modo, a expressão de moléculas de adesão específicas na superfície celular, que são fortemente reguladas, assim como, a composição da MEC também é cuidadosamente controlada (LODISH et al., 2014).

No tecido adiposo, a MEC é crucial para a manutenção da integridade estrutural dos adipócitos e têm um papel crucial na adipogênese e toda a formação do tecido (DIVOUX; CLÉMENT, 2011). No trabalho descrito por Nakajima, et al. (2002), durante o processo de diferenciação de adipócitos houve um aumento na presença de colágenos tipo V e VI, caracterizando o processo de maturação das fibras colágeno durante o crescimento celular. Estes resultados enfatizaram as funções biológicas da MEC no desenvolvimento do tecido adiposo, contradizendo a idéia de que a MEC é um material de suporte físico inerte em células de tecido adiposo.

O tecido adiposo branco é caracterizado por sua plasticidade nos adipócitos, ilustrado pela habilidade para rapidamente expandir durante a progressão da obesidade e diminuir o tamanho para garantir a adequada homeostase energética sistêmica. Assim, a MEC inicia ambos os sinais bioquímicos e mecânicos que são convertidos em respostas biológicas, processo denominado “mecanotransdução”. Evidências experimentais sugerem que a mecanotransdução no tecido adiposo branco poderia ser um fator na regulação no armazenamento lipídico e influência na diferenciação de préadipócitos (PELLEGRINELLI et al., 2014).

A infiltração de macrófagos tem apresentado um importante papel no remodelamento da matriz extracelular no tecido adiposo. Macrófagos ativado tipicamente expressam baixos níveis de citocinas inflamatórias e altos níveis de fatores de crescimento e transformação (TGF- β), os quais promovem estímulo na síntese de colágeno e fibrose. Em co-cultura de adipócitos e macrófagos, há aumento na secreção de proteína TGF- β de macrófagos M2 e um aumento na expressão de colágeno VI de macrófagos e adipócitos, especialmente, na co-cultura envolvendo macrófagos M2a e

M2c. Esta sinalização de TGF- β pelos macrófagos M2 é um importante regulador da expressão de diversos genes associados ao fenótipo característico da MEC na obesidade associada a fibrose (SPENCER et al., 2010).

Quando ocorre um dano tecidual de caráter inflamatório ou morte celular, as células por si iniciam o processo de reparação tecidual, de substituição das células mortas por células novas do mesmo tipo (fase regenerativa). Quando o dano persiste, esta fase é seguida por outra (fase de acumulação), caracterizada por formação de fibrose em que o tecido conjuntivo substitui o tecido parenquimatoso, que embora seja benéfico pode se tornar mais extenso, levando a um dano cicatricial permanente (DIVOUX; CLÉMENT, 2011).

Estas mudanças durante o processo cicatricial dos tecidos são caracterizadas por estimulações parácrinas e autócrinas. Uma das principais mudanças que ocorrem durante este processo cicatricial é denominado de remodelamento da MEC. A partir disto, entender quais são as estruturas que envolvem a matriz extracelular; quais as funcionalidades de cada estrutura; e como elas se alteram no quadro patológico da fibrose causada pela lipodistrofia, nos trazem conceitos importantes das modificações morfofisiológicas do tecido.

3.4.1. Descrição da composição por estruturas e macromoléculas

A matriz extracelular é uma estrutura complexa encontrada em diferentes tipos de tecidos e órgãos, cada um com sua particularidade em termos de estruturas que as compõem (ALKHOULI et al., 2013; MORI et al., 2014; NAKAJIMA et al., 2002; SUN et al., 2013). A MEC é descrita por ter um importante papel no desenvolvimento, função e metabolismo lipídico do tecido adiposo, principalmente na obesidade (MARIMAN; WANG, 2010).

A matriz é composta por estruturas proteicas (colágenos) e várias classes de proteínas de adesão, como por exemplo: a fibronectina, laminina, elastina e proteoglicanos (perlecanos e decorinas). Durante o processo de diferenciação de pré adipócitos na superfície da célula são identificados uma deposição maior de colágenos tipo I e IV, laminina e fibronectina. Na obesidade o aumento na expressão de HIF1 α é caracterizado pelo aumento dos colágenos 1 α 1, 3 α 1, 4 α 1, 6 α 1, 8 α 1, elastina e *lumican* (DIVOUX; CLÉMENT, 2011).

Sob circunstâncias normais, o tecido adiposo é caracterizado como um tecido conectivo de baixa densidade e alta plasticidade. Durante a progressão de um estado eutrófico para o obeso, a quantidade de fibras contidas no tecido adiposo aumenta drasticamente, ocasionando modificações na síntese de diversos tipos de colágenos (KHAN et al., 2009).

Muitas vezes quando o tecido sofre um processo inflamatório crônico ou dano mecânico o processo de reparo tecidual envolve dois estágios distintos: a fase regenerativa, quando as células mortas são substituídas por células do mesmo tipo, não apresentando evidências do dano causado, e a fase conhecida como fibroplasia, ou fibrose, onde o tecido conectivo preenche o tecido normal parenquimal (WYNN, 2007). Este processo de fibrose é caracterizado pela ativação crônica e acumulação de componentes da matriz extracelular, promovendo a formação de tecido permanente fibrótico.

Como descrito na literatura existem alguns moduladores inflamatórios que determinam a inflamação crônica e o processo apoptótico celular, que estimulam a formação fibrótica tecidual, entre eles estão as metaloproteases (MMPs), inibidores teciduais de metaloproteases (TIMPs), Fatores de crescimento endoteliais (EGFs), Interleucinas (ILs), fatores necróticos tumorais (TNFs) e fatores de crescimento tecidual (TGFs) (DIVOUX; CLÉMENT, 2011; KHAN et al., 2009; MARIMAN; WANG, 2010; WYNN, 2007).

A MEC é composta estruturalmente em três estruturas: a substância fundamental, fibras e membrana basal. A substância fundamental é um material semelhante a um gel amorfo, composto por glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas. As fibras, são compostas por colágenos e por elastina, que são estruturas proteicas fibrosas do tecido conjuntivo, com distintas propriedades bioquímicas e mecânicas. Por fim, a membrana basal que é constituída por lâmina basal e reticular (GARTNER; HIATT, 2007).

Os GAGs representam o mais abundante polissacarídeo da MEC, e ao mesmo tempo, o primeiro armazenamento primário nas mucopolissacaridoses. Eles são divididos em ácido hialurônico (AH), condroitina sulfato, queratan sulfato, heparina e heparan sulfato. Com exceção do AH, todos os outros GAGs são covalentemente

ligados para estruturas proteicas em ordem para formar proteoglicanos. Existem mais de 30 moléculas de diferentes proteoglicanos que podem ser divididas em distintas famílias (BATZIOS; ZAFEIRIOU; PAPAKONSTANTINO, 2013; SCHAEFER; SCHAEFER, 2010).

Considerando as especificidades de cada tipo de GAGs, os queratans sulfatos são formados por repetidos dissacarídeos contendo galactose (- 4 N-acetyl-glicosamina- β 1, 3-galactose- β 1). Os glicosaminoglicanos sulfatados são ligados em suas proteínas centrais pelos resíduos de serina e apresentam repetidas porções de dissacarídeos contendo porções de açúcar amido acetilado e principalmente ácido urônico (SCHAEFER; SCHAEFER, 2010).

Os PGs são estruturas encontradas na MEC ou associados com a superfície celular de diferentes tipos de células eucarióticas ligando-se a distintas estruturas celulares ou da própria matriz controlando inúmeras funções, como: proliferação celular, migração e adesão, morfogênese e desenvolvimento tecidual, respostas a reações inflamatórias, avaliabilidade da homeostase de fatores de crescimento, água e cálcio são alguns dos mecanismos e funcionalidades que envolvem estas estruturas nas células (BATZIOS; ZAFEIRIOU; PAPAKONSTANTINO, 2013).

A classificação entre os grupos de PGs varia de acordo com as propriedades em que suas proteínas centrais se encontram. Estes variam em tamanho, localização e a composição modular quanto aos tipos de glicoproteínas ligados pela proteína central, levando a três famílias principais de proteoglicanos: PGs pequenos ricos em leucina; PGs modulares e PGs de superfície celular (SCHAEFER; SCHAEFER, 2010).

A Fibronectina (FN) é uma grande glicoproteína da MEC que desencadeia sinais bioquímicos e mecânicos via ligação com as integrinas. A FN é essencial para o desenvolvimento mamário e a regeneração tecidual, e pode influenciar doenças como a progressão do câncer (BENITO-JARDÓN et al., 2017). Além de identificar a FN entre os componentes mais abundantes da matriz extracelular em carcinomas, verificou-se *in vitro*, o papel essencial para a FN autócrina no remodelamento da MEC de fibroblastos de estroma e na orientação da migração direcional de grupos de células tumorais coordenadas, o que lembra a migração coletiva através do tecido estromal *in vivo* (GOPAL et al., 2017).

Wang e colaboradores (2017) descrevem em seu estudo que a glicoproteína laminina, apresenta características de deposição em locais danificados devido a sua biocompatibilidade, produzida principalmente por células de Schwann e sendo disseminada em todo sistema nervoso periférico (SNP). Após lesão no SNP, a laminina é supra expressada e promove regeneração axonal. Há indícios de que o BDNF tem uma propriedade de ligação para a laminina, mas esta afinidade é baixa; quando o tecido é lesionado há um aumento na ligação do BDNF com a laminina. Entretanto, mais da metade deste BDNF é liberado rapidamente no primeiro dia de lesão. Assim, a afinidade nativa do BDNF para a laminina parece ser insuficiente para fins terapêuticos.

A Laminina é uma estrutura da matriz especializada subjacentemente ao endotélio e epitélio celular, nas quais podem ser compostas por diferentes combinações de subunidades α , β e γ , podendo existir mais de 50 heterodímeros. A laminina subunidade α é encontrada em alguns subtipos específicos (Lan- 211; 221; 213) apresentam funções característica na arquitetura da membrana basal. Entretanto, o domínio $L\alpha 4$ na Laminina $\alpha 2$ é importante para a invasão celular caracterizado por diferentes tipos de bactérias (WIJK; DÖHRMANN; HALLSTRÖM, 2017).

As tenacinas (TN), incluindo a TN-R, TN-C e TN-X, são uma família das glicoproteínas da MEC altamente conservadas. A TN-R é expressa apenas no cérebro, enquanto que TN-C e TN-X são expressas em diversos órgãos e tecidos, incluindo articulações. A TN-C tem um importante papel na modulação da ação do $TGF\beta$ e também é regulada pelo $TGF\beta$. Por fim, a TN-X regula a síntese de colágeno e sua deposição, na sua conformação β , também regulando ainda a biodisponibilidade do $TGF\beta$ e plasticidade celular (COHEN et al., 2016)

Segundo Midwood e Orend (2009) a Tenacina C, altamente expressa durante o período embrionário, pode influenciar uma grande variedade de processos fisiológicos durante o reparo tecidual e câncer, exibindo específico contexto regulatório inato e adaptativo na função das células imunológicas durante a fase inflamatória inicial, e estimulando a subsequente re-epitéliolização, reconstrução tecidual e remodelamento tecidual por promover a migração celular e proliferação, ancoragem de fibroblastos e síntese da MEC e angiogênese, diminuindo o dano e gerando morte celular durante o reparo tecidual.

A condroectina e a osteonectina são semelhantes à fibronectina. A primeira tem sítios de ligação para o colágeno tipo II, sulfatos de condroitina, ácido hialurônico e integrinas de condroblastos e condrócitos. A osteonectina possui domínios para o colágeno tipo I, proteoglicanos, proteoglicanos, e integrinas de osteoblastos e osteócitos.

A condronectina articular e células derivadas de medula óssea têm sido investigadas como possíveis fontes para estratégias de regeneração articular (HUBKA et al., 2014). Além de, consequência do processo de remodelação da matriz pelas células, as construções teciduais evoluem para estruturas mais duras que melhor imitam as propriedades mecânicas da cartilagem nativa (RECHA-SANCHO; SEMINO, 2016).

As proteínas não colagenosas incluindo osteocalcina e a osteonectina representam apenas um décimo de toda a matriz extracelular mineralizada. A osteocalcina, um ligante em conjunto com a hidroxiapatita, pode ter um importante papel no processo de mineralização das células mesenquimais durante a diferenciação osteogênica (TSAO et al., 2017).

As fibras da MEC proporcionam resistência a forças de tensão e elasticidade ao tecido. Todas as moléculas de colágeno são feitas de três cadeias α que podem ou não ser idênticas. No nível de estrutura primária, a sequência de cadeias α envolvidas na formação da estrutura em tripla-hélice consistem em repetidos tripletes de Gly-Xaa-Yaa ligadas ao domínio colágeno ou um *motif* tripla-hélice (EXPOSITO et al., 2010), permitindo a classificação dos arranjos supramoleculares de mais de 25 tipos diferentes (EXPOSITO et al., 2010; HEINO, 2007). Desta forma, existem três categorias de colágenos: que formam fibrilas (colágenos fibrilares), associados a fibrilas (colágenos associados) e que formam redes (formadores de rede); além disso, também existem proteínas semelhantes ao colágeno que formam uma categoria adicional.

Os colágenos têm sido descritos em diversos tipos de estudo como estruturas fundamentais para a estruturação da matriz extracelular. Dentre os principais estudos, no de Nakajima, et al. (2002), os autores retratam a importância do colágeno no processo de diferenciação do tecido adiposo, apresentando o papel do colágeno tipo V e VI que alteram sua estrutura durante o processo de diferenciação: fibrilas finas e

espinhosas estavam presentes no 4° dia após a estimulação *in vitro*, desaparecendo do 7° dia em diante e substituídas por uma rede rugosa e grossa no 10° dia.

Assim como no estudo de Munoz; Abate; Chandalia (2013) que reportaram um aumento na expressão colágenos tipo VI α III, em paralelo com um aumento alguns importantes genes de macrófagos mediadores de respostas inflamatórias, no tecido adiposo de homens jovens resistentes à insulina.

A elastina é uma proteína da MEC encontrada na maioria dos tecidos, entretanto, há uma divergência de informações quanto a sua regulação e distribuição no tecido adiposo. A organização das fibras de elastina pode ser responsável pelas diferenças metabólicas e inflamatórias entre os depósitos adiposos subcutâneos e viscerais, pois os macrófagos infiltrados são ligados a fibras de elastina e são encontrados nos depósitos subcutâneos. Estes macrófagos podem utilizar a elastina como base de apoio para a infiltração ou também degradar e remodelar a rede de elastina (MARTINEZ-SANTIBAÑEZ; NIEN-KAI LUMENG, 2014).

Existem algumas indagações a respeito do papel da elastina sobre a homeostase metabólica. A deficiência de elastina pode implicar em um susceptível fator para o desenvolvimento de doenças metabólicas. Estas modificações podem ser de significância clínica quando ligadas as complicações cardiovasculares e o metabolismo da glicose, bem como, introduzir a possibilidade que a insuficiência de elastina pode indiretamente contribuir para uma desregulação a tolerância a glicose associada com a *Síndrome de Willians* (DEMARSILIS et al., 2014).

Ao comparar o desenvolvimento da MEC na adipogênese do tecido adiposo subcutâneo (TAS) e visceral (TAV) pode-se observar que há muitas moléculas presentes na membrana basal e um aumento na expressão de moléculas que formam uma MEC fibrosa no TAS, além de que o tempo específico de adipogênese/histogênese do adipócito é diferente entre os depósitos de gordura e acompanhado pela rápida regulação da MEC relacionada à membrana basal. Tais características sugerem fortemente que estas moléculas de MEC fornecem um microambiente único próprio e específico em torno do adipócito e dos outros tecidos conectados, e que possivelmente estão envolvidos no mecanismo regulador da bioatividade celular através da sinalização molecular ou fatores físico-químicos (MORI et al., 2014).

Assim como no estudo de (ABBERTON et al., 2008) que verificou a presença de uma membrana basal rica em laminina no tecido adiposo, assim como, características semelhantes no tecido muscular esquelético. A maior diferença é o tipo de laminina encontrada em cada tipo de tecido, dado que a laminina é o maior componente da membrana basal e o tipo de laminina varia entre as diferentes membranas basais.

3.4.2. Funcionalidade da matriz extracelular

A MEC foi descrita por Hynes (2009), e é conhecida por sua habilidade de prover suporte estrutural para órgãos e tecidos, pelo embasamento de membranas nas camadas celulares, e em células individuais como substratos para a motilidade celular. Dentre suas principais funções atribuídas a MEC sobre as células estão: modificar a morfologia e as funcionalidades das células; modular a sobrevivência das células; influenciar no desenvolvimento; regular a migração; direcionar a atividade mitótica; formar associações juncionais (GARTNER; HIATT, 2007).

Segundo Soares da Costa et al. (2015) a MEC é uma montagem complexa que sofre remodelação constante. Isto fornece uma riqueza de bioinformação codificada por glicosaminoglicanos (GAGs), proteoglicanos e outras moléculas solúveis, tais como fatores de crescimento e citocinas. GAGs e proteínas também fazem um papel no processo de transdução de sinais na superfície da célula. Quando observado o contato de células tronco de medula óssea ou células tronco derivadas de tecido adiposo com GAGs-funcionalizados, foi verificado que a superfície química não influenciou o número de células aderentes, mas as diferentes fontes celulares se comportaram de forma peculiar: foi observado maior aderência para as células adiposas comparado a células de medula óssea, e diferentes expressões de CD44.

A fibronectina é um componente que pode regular uma variedade de atividades celulares através das interações diretas com os receptores das integrinas na superfície celular. Estas interações se dão através de domínios que mediam as interações com outros componentes da matriz extracelular, com os receptores de superfície celular e com a própria fibronectina. Esta interação externa entre a fibronectina e as integrinas, promove a associação com FN – FN e formação de fibrilas possivelmente pela indução a mudanças conformacionais nas terminações da FN. Durante o processo de montagem da FN os receptores $\alpha 5\beta 1$ das integrinas interagem com a sequência Arg-

Gly-Asp (RGD) na seção terminal da FN. Entretanto, o bloqueio deste domínio de ligação celular da FN ou integrina ($\alpha 5\beta 1$) inibe a formação fibrilar de FN. Esta ligação se dá através de proteínas sinalizadoras como: a *Focal Adesion Kinase (FAK)*; vinculina; paxilina; e tensina. Estas interações com as integrinas levam a iniciação de sinais que aumentam a montagem fibrilar (MAO; SCHWARZBAUER, 2005).

Os PGs possuem numerosas funções, como ocupam grandes volumes, eles resistem a forças de compressão e retardam o movimento de microrganismos e células metásticas; entretanto, do mesmo modo, eles facilitam a locomoção celular normal por permitir que células migratórias se movimentem no volume ocupado por estas moléculas hidratadas. Além disso, PGs por si mesmos ligam-se em receptores de superfícies celular com alta especificidade, deste modo ativando os caminhos de sinalização que controlam a proliferação celular, diferenciação, adesão e migração. Estas interações são essenciais para a integridade de órgãos, função e pode representar interessantes alvos de drogas perturbando o mecanismo patológico que levam ao envelhecimento, inflamação, fibrose e doenças malignas (SCHAEFER; SCHAEFER, 2010).

Quanto a funcionalidade das laminina foi verificado que o tratamento com células isoladas de tecido adiposo humano aumentou o campo de locomoção intercelular após a injúria causada por compressão em medula de ratos. Houve ainda, um aumento na secreção de laminina humana, qual se acumulou na medula espinhal e aumentou a presença de precursores neurais no tecido. A regeneração causada pelas células adiposas é causada por essa acumulação da laminina humana nas mesmas áreas onde as células precursoras têm também se acumulado (MENEZES et al., 2014).

O colágeno é uma importante estrutura fibrilar que compõe a matriz extracelular. Durante a fibrose no tecido adiposo, na qual, aumenta a rigidez do tecido, reduz sua estabilidade e contribui para a disfunção metabólica (KHAN et al., 2009). O colágeno tem sido apresentado como um importante remodelador da matriz (BUECHLER; KRAUTBAUER; EISINGER, 2015; KHAN et al., 2009; NAKAJIMA et al., 2002). Ao verificar o perfil da expressão de múltiplas subunidades de colágeno no tecido adiposo humano, fígado e músculos foi observado que o colágeno $5\alpha 3$ apresentou-se mais expresso no fígado, com níveis 4 vezes maior do que os encontrados em outras

subunidades. Entretanto, o colágeno $6\alpha 3$ é um dos predominantemente expressados nos músculos, não sendo encontrado os mesmos parâmetros para o tecido adiposo, onde a expressão do colágeno $6\alpha 3$ contida em ambos tecidos omental e subcutâneo foram muito mais baixas que o $col1\alpha 1$, $col3\alpha 1$ e $col4\alpha 1$. O $col6\alpha 3$ é distribuído no espaço pericelular do tecido omental e minimamente contido no tecido conectivo encontrado no tecido adiposo (MCCULLOCH et al., 2015).

Em cultura celular de adipócitos da linhagem 3T3-L1 pode-se observar diferentes padrões de expressão para a detecção de vários colágenos durante o período de 12 dias da diferenciação e crescimento das células 3T3-L1. Na fase inicial de diferenciação, há diminuição de colágenos tipo I e III, que nos últimos dias retornam aos valores próximos dos basais (MARIMAN; WANG, 2010).

O incremento na gordura subcutânea esta associado com a redução das fibras elásticas dermais na pele abdominal de humanos. Foi encontrado também que o aumento dos adipócitos na gordura subcutânea aumentou a secreção da enzima de degradação da elastina (MMP9) e isso diretamente desregulou as condições dermais através da degradação da elastina na derme, reduzindo assim a elasticidade tecidual (EZURE; AMANO, 2015).

Segundo Mastroianni; Liuzzi (2007) a regulação das metaloproteases podem induzir danos no tecido hospedeiro em diversos níveis, e há a associação das MMPs e os inibidores teciduais de metaloproteases (TIMPs) no processo de imuno desregulação e ativação que acontece na infecção pelo HIV. A superprodução destas enzimas e a falha no controle de suas atividades e expressão podem estar envolvidas na patogênese de muitas doenças relatadas no HIV dentre elas a lipodistrofia.

3.5. O treinamento físico para portadores do vírus HIV.

O primeiro ponto a ser abordado quando retratamos a necessidade de realização de exercícios físicos em portadores de HIV, é a necessidade de entender quais são os fatores que levam a uma prática saudável do exercício a esta população que apresenta níveis de limitações.

Existe um grandioso impacto na severidade do estado funcional de pacientes que iniciam a terapia antirretroviral com todos os indicadores da doença, incluindo a

contagem de células CD4, carga viral, estágio da doença e a má nutrição, estes amplamente associados com os níveis de atividade e capacidade física. Em adição, a força de prensão é substancialmente menor em pacientes com HIV em relação a pacientes HIV negativos (HOGG et al., 2008).

O exercício físico é uma das recomendações terapêuticas para portadores de HIV/AIDS, como forma de atenuar os efeitos deletérios causados pelo vírus, aumentar a capacidade física e a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença (O'BRIEN K. et al., 2016).

Há um predomínio na literatura para componentes do treinamento aeróbico que determinam a intensidade ideal do exercício para portadores de HIV, variando em torno de 40 a 60% do índice máximo. Entretanto, resultados positivos têm sido notados em baixa, moderada e alta intensidade de exercícios, com predomínio de frequência para moderada intensidade (GRACE; SEMPLE; COMBRINK, 2015).

A realização de exercícios aeróbicos constantes ou intervalados, ou a combinação de exercícios aeróbicos e exercícios resistidos progressivos realizados três vezes na semana por aproximadamente cinco semanas parece ser seguro para portadores do HIV (O'BRIEN K. et al., 2016). Para o treinamento concorrente há intervenções entre 6 e 24 semanas, mas na maioria dos casos entre 12 e 16 semanas, com predominância para a frequência de três vezes semanais (72% dos estudos) e duração de seção entre 60 e 120 minutos (GOMES-NETO et al., 2013). Estas intervenções têm proporcionado melhoras nas respostas cardiorrespiratórias, força, composição corporal, estado psicossocial.

Em um estudo de 16 semanas de treinamento concorrente em pacientes vivendo com HIV verificou a efetividade do treinamento concorrente no aumento da força, da capacidade cardiorrespiratória, no desempenho aeróbico e melhora na variabilidade da frequência cardíaca (PEDRO et al., 2016).

O treinamento físico (incluindo exercícios aeróbicos, exercícios resistidos progressivos (PRE) e uma combinação dos dois) para pacientes infectados com HIV está associado a melhora de uma série de efeitos colaterais associados a própria doença do HIV, bem como complicações cardiometabólicas e morfológicas que acompanham a TARV (GRACE; SEMPLE; COMBRINK, 2015).

Nos treinamentos resistidos em que o foco é o aumento da massa muscular, o treinamento deve ser realizado em moderada intensidade (60-80% de 1 Repetição Máxima - RM) e progressivo aumento de 8 a 12 repetições. Para pessoas que focam no aumento da resistência muscular, uma baixa intensidade (50% de 1RM) pode ser usado para completar 15-25 repetições por série, com um número de series não ultrapassando duas. O mesmo é indicado para o treinamento aeróbico, onde a intensidade pode variar de 11-14 na escala subjetiva de percepção de esforço de BORG, ou 50-85% da frequência cardíaca máxima, ou 45-85% do VO₂ pico, de três a cinco vezes na semana e de 30-60 minutos por seção. Entretanto, 20 minutos podem ser benéficos para pessoas sedentárias, com a maioria das intervenções ocorrendo entre 6-12 semanas (GOMES-NETO et al., 2013).

O treinamento concorrente tem sido descrito como uma alternativa interessante para o tratamento do paciente com HIV pois ocasiona melhoras para diversos tipos de potencialidades ligadas a funcionalidade e capacidade física. Entretanto, este tipo de treinamento possui algumas particularidades quando direcionado a modificações metabólicas a longo prazo, principalmente quando retratado em pacientes que apresentam quadros de síndrome metabólica, como no caso dos pacientes portadores do HIV que apresentam quadros lipodistróficos.

O treinamento combinado aeróbico e de resistência em conjunto com a metformina em pacientes infectado com HIV com redistribuição de gordura e resistência à insulina, reduziu a adiposidade muscular, reduziu a gordura abdominal subcutânea e melhora a sensibilidade à insulina muito mais do que em pacientes apenas tratados com metformina (DRISCOLL et al., 2004).

Mulheres portadoras do HIV obesas submetidas a uma dieta hipocalórica e treinamento concorrente (aeróbico e resistido), apresentam redução na gordura subcutânea e visceral e correlação negativa com LDL-c com as mudanças de peso. Entretanto, não houve modificações nos lipídeos plasmáticos em jejum, nos marcadores de risco cardiovascular como o ativador plasminogênico tecidual (tPA) e inibidor de ativador plasminogênico (PAI-1) (ENGELSON et al., 2006).

A literatura tem apresentado diversos trabalhos que apresentam os benefícios do treinamento físico sobre o metabolismo energético, principalmente, modificações no

perfil adipogênico em estudos experimentais com não humanos. Por exemplo, uma única sessão de exercício parece ser capaz de inibir a expressão de receptor ativado de proliferador de peroxissoma γ (*PPAR γ 2*) e a proteína beta de ligação ao intensificador CCAAT (*C/EBP β*), fatores de transcrição pró-adipogênicos no tecido adiposo branco (SHEN et al., 2016).

Em pacientes com HIV, como visto nos capítulos anteriores, sofrem redistribuição da gordura corporal e principalmente apresentam quadros lipodistróficos. Uma das principais características visualizadas morfológicamente no tecido adiposo é formação de fibrose tecidual (RESINO et al., 2011). Este processo fibrótico é caracterizado principalmente pelo remodelamento da matriz extracelular (COX; ERLER, 2011), pela deposição de estruturas como o colágeno (BOURLIER et al., 2005; BUECHLER; KRAUTBAUER; EISINGER, 2015; DIVOUX et al., 2010), assim como infiltração de macrófagos (MARTINEZ-SANTIBAÑEZ; NIEN-KAI LUMENG, 2014) que desregula todo o ciclo metabólico local e sistêmico.

Em sumário, a literatura têm nos mostrado que o treinamento físico têm-se apresentado como um importante atenuador da fibrose no tecido adiposo de indivíduos obesos, atenuando a deposição de colágeno, ativação de fibroblastos e reduzindo a infiltração de macrófagos no tecido adiposo visceral (KAWANISHI et al., 2013). Entretanto, não se tem conhecimento se o treinamento físico exerce este papel remodelador matricial em pessoas vivendo com HIV/AIDS que fazem o uso contínuo da TARV, principalmente, em treinamentos envolvendo mais de uma modalidade específica, como o caso do treinamento concorrente.

4 METODOLOGIA

4.1. Comitê de ética

O presente estudo obteve parecer favorável no comitê permanente de ética em pesquisa com seres humanos – COPEP-UEM (CAAE nº: 30178214.7.1001.0104) (anexo I), em que todos os participantes que aceitaram participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no qual onde eram informados sobre todos os procedimentos pertinentes, riscos e benefícios da participação na pesquisa.

4.2. Amostra

Participaram do estudo adultos com idade entre 18 anos e 60 anos de ambos os sexos. A seleção dos participantes foi realizada através de convite pessoal e ou cartazes expositivos disponibilizados em um dos Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA) e Serviço de assistência especializada em HIV/AIDS (SAE) da cidade de Maringá – PR.

4.3. Critérios de inclusão

Foram incluídos na amostra todos os que demonstraram interesse pelo treinamento, sendo eles, portadores do vírus HIV que fazem uso da terapia antirretroviral (TARV) por um ano ou mais e indivíduos não portadores do vírus, sedentários que: não apresentaram nenhuma limitação física que impedisse a realização dos exercícios de intensidade moderada à alta; os que não apresentaram problemas cardiorrespiratórios graves; ou algum problema de saúde que comprometesse a realização do treinamento; os que fizeram o acompanhamento correto da terapia; e tinham disponibilidade de realização do treinamento conforme estipulado pelo protocolo vigente.

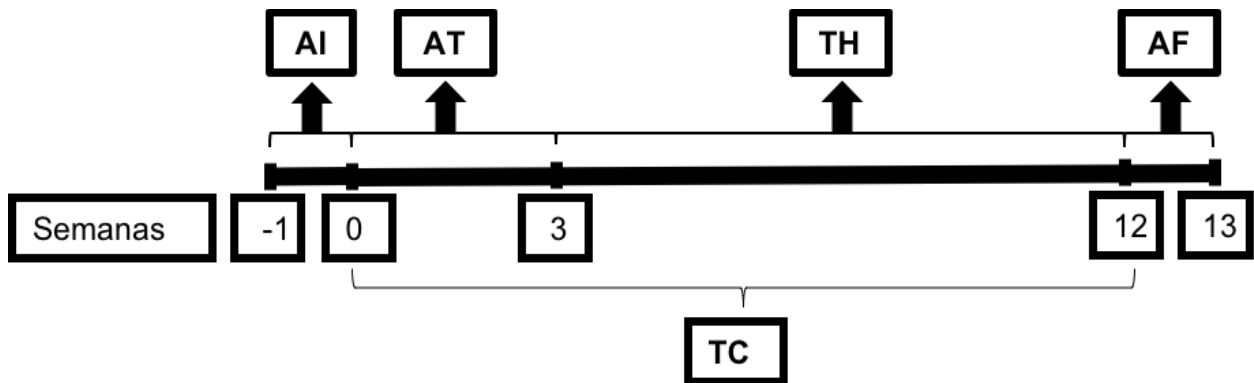
4.4. Caracterização da amostra

Todos os participantes que concluíram o protocolo de treinamento foram agrupados intencionalmente em dois grupos: indivíduos não infectados pelo vírus (HIV-) e indivíduos vivendo com HIV (HIV+) e caracterizados pela idade, estatura, composição corporal aferida pelo método de bioimpedância (*InBody® - R20, Seul, CO*) e parâmetros bioquímicos plasmáticos (Glicemia, colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e triglicerídeos). Para o grupo HIV+ foram descritos os dados do quadro clínico dos pacientes com base no prontuário de atendimento médico cedido pelo serviço de assistência especializada em HIV/AIDS (SAE).

4.5. Intervenção

O treinamento concorrente (TC) foi realizado com uma frequência de 3 dias por semana (3 x semana) durante 12 semanas. O treinamento aeróbio foi realizado sempre antes do treinamento resistido em esteira ergométrica com duração de 20 minutos. A intensidade do treinamento foi baseada na Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) com nível 13 de PSE (BORG, 1982).

O treinamento resistido seguiu um protocolo constituído por sete exercícios: 1) supino reto; 2) puxada alta; e 3) desenvolvimento ombro, para fortalecimento de membros superiores. 4) Agachamento terra; 5) *leg press*; e 6) cadeira flexora, para fortalecimento de membros inferiores. E 7) abdominal reto, para fortalecimento do abdômen, com dois momentos principais: 1º) a adaptação ao treinamento (AT) na qual o paciente realizou todos os exercícios prescritos em duas séries de dez a doze repetições (2 x 10-12 repetições) com cargas ajustadas por livre escolha; 2º) o treinamento de hipertrofia (TH) na qual consistiu de três séries de dez a doze repetições (3 x 10-12 repetições), o ajuste de cargas foi realizado semanalmente na tentativa de manutenção da sobrecarga a uma intensidade que não seja possível a realização de mais de 11 repetições máximas seguindo o protocolo de Pedro et al. (2016).



AI= Avaliação inicial; AT= Adaptação ao treinamento; TH= Treinamento de hipertrofia; AF= Avaliação final.

Figura 01: Linha do tempo representativa durante as 12 semanas de intervenção do treinamento concorrente (TC) realizadas para os grupos HIV- e HIV+.

4.5.1. *Análise de desempenho:* para a mensuração das capacidades aeróbicas foi utilizado o teste de velocidade pico (V_{pico}) em esteira rolante com velocidade inicial foi de 7 km/h com incrementos de 1 km/h a cada 3 minutos, após um prévio aquecimento de 5 minutos a 5 km/h como descrito por Machado et al. (2011). O desempenho da força foi avaliado por meio da intensidade absoluta dada pela carga total levantada pelos participantes recordadas nas fichas de treinamento individual durante o protocolo de treinamento como descrito por Tan (1999).

4.6. Biópsias do tecido adiposo

Todos os indivíduos foram submetidos a duas biópsias do tecido adiposo da região suprailíaca, uma antes e uma após o período de intervenção (n=36 amostras). Após limpeza e assepsia da pele foi aplicada uma injeção subcutânea de xilocaína a 2% para a anestesia local. Na sequência foi realizada, utilizando-se um bisturi cirúrgico, uma pequena incisão de 10 mm na pele do indivíduo para a retirada de aproximadamente 300 mg de tecido adiposo subcutâneo. Após a retirada do tecido a incisão foi suturada e coberta por bandagens. O material coletado foi lavado com

solução fisiológica 0,9% e a maior parte dele foi imediatamente transferido para um tubo tipo *eppendorff* contendo fixador, para análise histológica.

4.7. Estudo histológico

Para análise da gordura subcutânea, as amostras foram fixadas em *HistoChoice*[®] (*Amresco*, Solon, USA) por 3 horas. Após este período, foram lavadas e mantidas em álcool etílico 70% até processamento histológico para inclusão em parafina. Foram realizados cortes histológicos semi-seriados de 5 μ m, que foram corados com (a) hematoxilina e eosina (HE), para análise da área dos adipócitos; (b) *Sirius Red F3B200* (0,1%), para técnica de *Picro Sirius*, para análise das fibras colágenas e; (c) pela técnica de *Weigert* modificada por *VanGieson*, para análise das fibras elásticas. Imagens dos cortes histológicos foram capturadas com um sistema de captura de imagem (*Nikon*[©] *Digital Sight DS-Fi1c*, Tóquio, Japão) acoplado em *Nikon*[©] *Eclipse E110* (Tóquio, Japão).

4.7.1. *Análise da área dos adipócitos*: Foram capturadas 30 imagens de cada amostra coradas com *hematoxilina e eosina* (HE) em objetiva de 20X. De todas as imagens capturadas por amostra foram selecionadas 10 para a análise da área (μm^2) dos adipócitos por meio do programa de análise de imagens *Image-Pro Plus*[®] (*Media Cybernetics*[©], Silver Spring, Maryland, USA). Em cada imagem, de oito a doze adipócitos foram mensurados totalizando cem adipócitos, em média, por amostra.

4.7.2. *Análise qualitativa do estado fibrótico do tecido adiposo*: o estudo da ocorrência de fibrose no tecido adiposo foi realizado por meio da análise da área ocupada por colágeno total, tipo I e III na matriz extracelular do tecido adiposo subcutâneo adotando os procedimentos anteriores de captura (10 imagens por amostra). A análise do colágeno foi realizada sob microscopia de luz, com objetiva de 20X, usando polarização óptica (CUTTLE et al., 2005). As fibras colágenas foram classificadas em tipo I e III de acordo com sua birrefringência. Para análise morfométrica da área ocupada por colágeno,

imagens padronizadas de $277.190 \mu\text{m}^2$ foram capturadas e digitalizadas pelo software *Image-Pro Plus*[®] (Media Cybernetics[®], Silver Spring, Maryland, USA). As áreas marcadas foram identificadas e quantificadas automaticamente e os resultados foram expressos como média (μm^2) \pm desvio padrão. A área ocupada por fibras elásticas neste mesmo tecido foi determinada da mesma forma, nos cortes corados pela técnica de Weigert modificada por VanGienson.

4.8. *Análise Estatística.*

Para a realização da análise estatística dos dados foi utilizado o software estatístico (*Graphpad – Prism*[®], versão 6.0, *GraphPad Software, Inc.*, USA), sendo utilizado o para os dados com distribuição normal o *Teste t – Student* para amostras independentes para comparação entre grupos e *Teste t – pareado* para a comparação de momentos de treinamento; teste *ANOVA Two-way* para a comparação de momentos e grupos. E o modelo de efeitos mistos flexivelmente representa a estrutura de covariância pela distribuição de frequências entre as variáveis agrupadas em mais de um fator de classificação, incorporando um efeito fixo que considera toda a amostra e um efeito aleatório (β_0) que está associado com as unidades experimentais (cada indivíduo da amostra), verificando se os dados apresentam diferença na distribuição quanto a condição de saúde (β_1) e quanto a condição de treinamento antes e depois (β_2) e a interação entre as variáveis saúde *versus* treinamento ($\beta_1 \times \beta_2$), considerando, o **P** estatístico menor que 0,05.

5 RESULTADOS

5.1. Características de composição corporal, do perfil glicêmico e lipídico entre os grupos

Ao comparar os pacientes portadores de HIV com sujeitos saudáveis ao início do programa de treinamento pode-se observar (Tabela 02) que não houve diferença estatística entre as variáveis idade, altura, peso, IMC e percentual de gordura. Entretanto, mesmo que não significativo, os valores de IMC dos pacientes HIV+ foram menores que dos pacientes saudáveis ($\Delta\%=-8,26$, $P=0,241$). A glicemia dos pacientes HIV+ também não diferiu dos participantes saudáveis, mas, o perfil lipídico apresentou valores reduzidos de HDL para os pacientes HIV+ ($\Delta\%=-24,76\%$, $P=0,017$) e aumentados de VLDL e triglicerídeos ($\Delta\%= 66,82$ e $91,65$; $P=0,028$ e $0,026$; respectivamente). Os pacientes apresentaram em média 61,63 meses de diagnóstico da AIDS e tempo médio de utilização da TARV de 53,40 meses. Quanto a classificação da TARV, verificou que todos os participantes faziam uso de um ou mais INTRs, cinco pacientes utilizavam na combinação um ou mais INNTRs, 6 utilizavam um ou mais inibidores de protease e um apenas fazia uso de um inibidor de integrase. Ao analisar a contagem de células CD4 foi verificado uma média de $530,80 \text{ cel/mm}^3$ e uma carga viral muito baixa na qual dos 10 participantes que concluíram o treinamento apenas 4 apresentaram detecção nos exames de carga viral, destes, apenas 2 apresentaram carga viral acima de 200 cópias/ml sendo 1 acima de 500 cópias/ml, os demais muito próximos de indetectável (dados não apresentados).

5.2. Efeito do treinamento concorrente sobre a evolução de carga no treinamento resistido

Para verificar o efeito do treinamento resistido foi utilizado os resultados da carga total levantada (CTL) de um exercício para membros inferiores (AT) e um exercício para membros superiores (DO) (Fig. 02, gráficos A e B). A aplicação do teste de análise de variância demonstrou que há diferenças significativas entre o início e final do treinamento

TABELA 02. Características gerais, parâmetros bioquímicos plasmáticos e quadro clínico dos pacientes portadores de HIV.

	HIV - n=13	HIV + n=10	$\Delta\%$	P
CARACTERÍSTICAS GERAIS				
Idade (anos)	45,31±8,15	40,10±6,57	-11,50	0,155
Altura (m)	1,66±0,11	1,71±0,07	3,01	0,411
Peso (kg)	73,47±11,87	71,39±8,71	-2,83	0,608
IMC (kg/m ²)	26,62±3,43	24,42±3,52	-8,26	0,241
Percentual de gordura	27,18±6,18	26,08±7,55	-4,05	0,480

(%)

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS PLASMA (mg/dl)

Glicemia	89,08±8,19	87,36±6,17	-1,93	0,795
C. Total	198,80±27,71	185,60±39,96	-6,64	0,440
HDL↓	44,92±10,74	33,80±5,18	-24,76	0,017*
LDL	134,5±22,39	117,20±34,34	-12,86	0,347
VLDL↑	19,38±8,54	32,33±12,86	66,82	0,028*
TGL↑	97,00±42,64	185,9±98,64	91,65	0,026*

QUADRO CLÍNICO – média de meses

Tempo médio de AIDS	-	61.63
Tempo de TARV	-	53.40

ANTIRRETROVIRAIS ATUAIS - n(%)

INTR	-	10(100%)
INNTR	-	5(50%)
IP	-	6(60%)
II	-	1(10%)
Contagem CD4 (cel/mm ³ ±dp)	-	530,80±126,40

CARGA VIRAL HIV- n(%)

Não detectável	-	6(60%)
----------------	---	--------

IMC=Índice de Massa Corporal, C. Total=Coolesterol Total, HDL=Lipoproteínas de Alta Densidade, LDL=Lipoproteínas de Baixa Densidade, VLDL=Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade, TGL= Triglicerídeos, AIDS=Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida, TARV=Terapia Antirretroviral, INTR=Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, INNTR=Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, IP=Inibidores de Protease, II=Inibidores de Integrase, CD4=Linfócitos T Auxiliadores, HIV=Vírus da Imunodeficiência Adquirida; Unidades: m=Metros, kg=Quilos, kg/m²=Quilogramas por Metro Quadrado, %G= Percentual de gordura, mg/dl=Mililitros por Decilitro, dp= Desvio Padrão, n(%)=Número(Percentual), Δ%= Diferença Percentual; *Diferenças significativas no Teste T-Pareado considerando P<0,05.

($P<0,0001$) e que o ambos os grupos apresentaram um aumento significativo da CTL para os dois exercícios entre a primeira e terceira semana (HIV-: AT=2,73 vs 3,14 log^{kg} $P<0,0001$, DO=2,39 vs. 2,73 log^{kg} $P<0,0001$; HIV+: AT=2,67 vs. 3,18 log^{kg} $P<0,0001$, DO= 2,34 vs. 2,78 log^{kg} $P<0,0001$). Entretanto, somente o grupo HIV- apresentou uma CTL significativamente maior comparando a terceira semana e a décima segunda semana (HIV-: AT= 2,87 vs. 3,31 log^{kg} $P<0,0001$, DO= 2,73 vs. 2,85 log^{kg} $P<0,05$; HIV+: AT= 3,18 vs. 3,27 log^{kg} $P=0,330$, DO= 2,78 vs. 2,85 log^{kg} $P=0,793$). Quando analisado a terceira semana e a décima semana de treinamento para o grupo HIV+ verificou valores significativos para o exercício AT (HIV+: AT= 3,18 vs. 3,30 log^{kg} $P<0,05$).

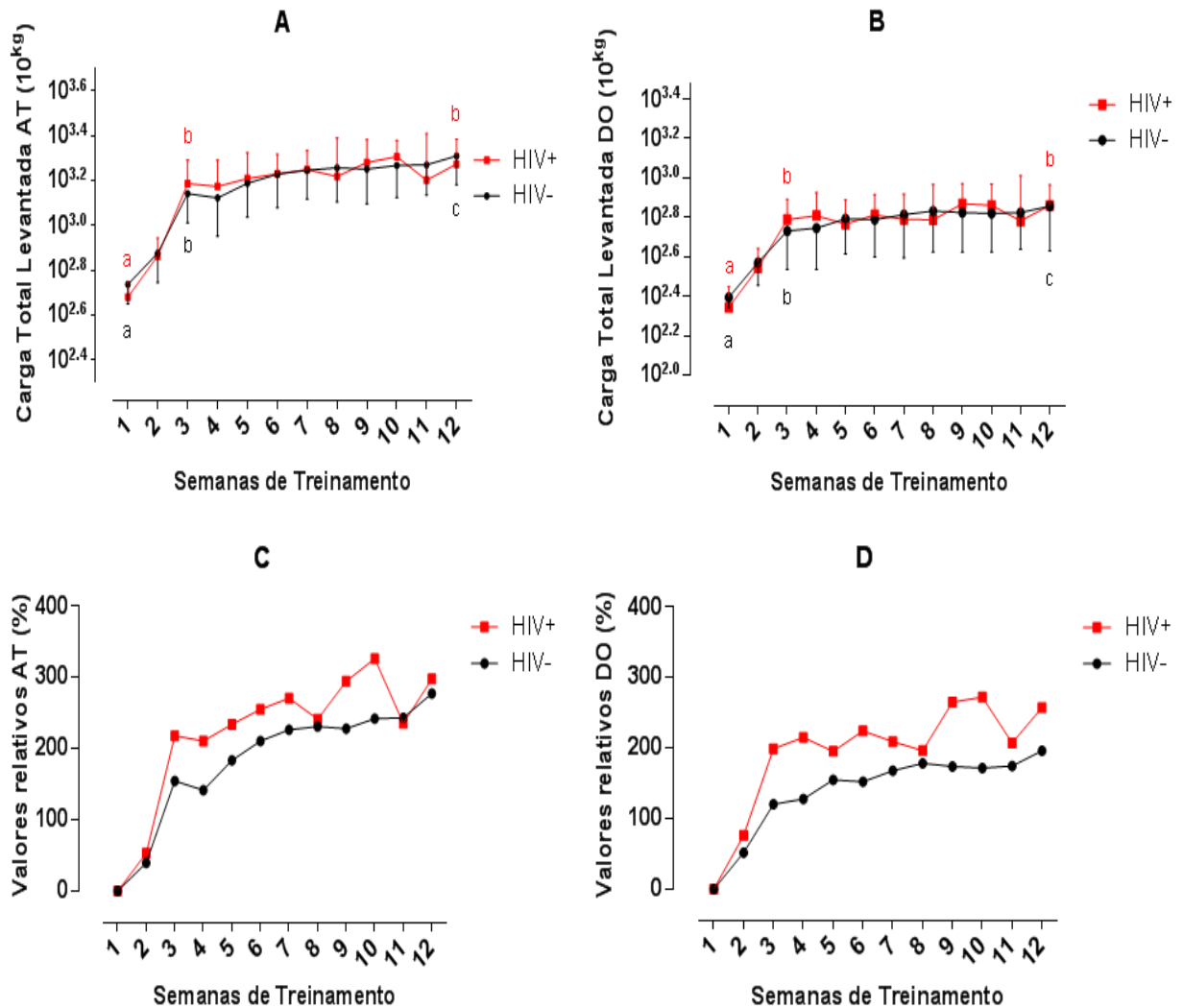


Figura 02: Análise de desempenho no treinamento resistido durante o treinamento concorrente **(A)** Evolução da carga total levantada ao longo das doze semanas de treinamento para o exercício agachamento terra (AT) para o grupo HIV negativo (HIV-, n=13) e HIV positivo (HIV+, n=10); **(B)** Evolução da carga total levantada ao longo das doze semanas de treinamento para o exercício desenvolvimento ombro (DO) em quilogramas (10^{kg}), para ambos os grupos; **(C)** Percentual (%) da carga total levantada em relação a carga total levantada inicial para os dois grupos no exercício AT; **(D)** Percentual (%) da carga total levantada em relação a carga total levantada inicial para os dois grupos no exercício DO. Considerando $P < 0,05$ ($a \neq b \neq c$), letras pretas simbolizam HIV- e letras vermelhas HIV+.

Ao analisar a variação do incremento de carga após os reajustes podemos verificar na figura 02 (gráficos C e D) os valores relativos em percentual entre o aumento de carga semanal durante as doze semanas em relação ao valor obtido na

primeira semana de treinamento, podendo observar que o grupo HIV- apresentou um aumento gradativo da 2^a até a 12^a semana para o exercício AT (AT= 39,4%, 154,4%, 141,2%, 183%, 210,2%, 226,3%, 230,7%, 227,7%, 241,5%, 242,8% e 276,8%, respectivamente) entretanto, apenas a semana 4 apresentou um percentual de incremento menor que a semana subsequente (141,2%). Para o exercício DO os valores relativos apresentaram um comportamento similar ao exercício AT apresentando aumentos gradativos da 2^a-12^a semana de treinamento (DO= 51,6%, 120,3%, 127,3%, 154,5%, 152,1%, 167,6%, 177,8%, 173,7%, 171,3%, 174,2% e 195,9%, respectivamente), notando um pequeno platô entre a 5^a e 6^a semana e uma pequena redução entre a semana 8 e 10 (Fig. 02, D).

O grupo HIV+ apresentou um aumento gradativo para o exercício AT entre a 2^a e 12^a (AT= 52,8%, 217,8%, 210,3%, 233,6%, 254,6%, 270,1%, 241%, 294%, 325,8%, 234,9% e 297,3%, respectivamente) porém, houveram respostas diferentes comparando o percentual de variação entre os grupos (HIV- vs. HIV+). Durante os pontos de análise das cargas de treinamento, foram verificadas oscilações nos valores de incremento, principalmente nas semanas 4, 8 e 11 (210,3%, 241% e 234,9%, respectivamente) demarcando períodos de queda no desempenho. No exercício DO houve também o aumento gradativo entre a 2^a e 12^a semanas de treinamento (DO= 76,1%, 198,8%, 214,8%, 195%, 224%, 208,7%, 196,1%, 264,8%, 271,8%, 206,8% e 256,9%, respectivamente). Com oscilações no desempenho nas semanas 5, 7 e 8, e 11 (195%, 208,7%, 196,1% e 206,8%, respectivamente).

5.3. Efeito do treinamento concorrente sobre o desempenho aeróbico (Vpico)

Nas avaliações de desempenho aeróbico ambos os grupos apresentaram resultados similares antes (pré) e após (pós) período de treinamento (Fig. 03, A). Observa-se que o grupo HIV- melhorou o desempenho aeróbico com o treinamento concorrente (9,08 vs. 10,70 km/h, $P < 0,005$) apresentando um delta percentual médio (Fig. 03, B) de 18,29%, assim como o grupo HIV+ que apresentou melhora significativa na velocidade pico (9,14 vs. 10,58 km/h, $P < 0,05$) como demonstra o delta percentual médio (Fig. 03, B) de 15,74%.

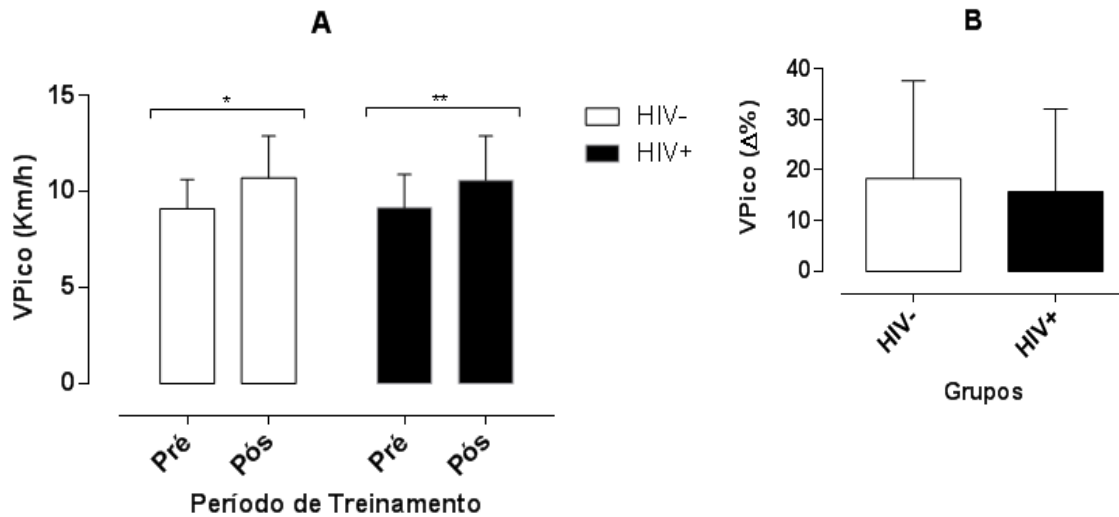


Figura 03: Análise do desempenho aeróbico pré e pós treinamento concorrente. **(A)** Comparação entre a velocidade pico (VPico) (km/h) pré e pós período de treinamento para os grupos HIV- (n=13) e HIV+ (n=10); **(B)** Diferença média entre o período pré e pós de treinamento para a VPico em percentual ($\Delta\%$) para ambos os grupos. *Diferença estatística significativa ($P<0,05$); **Diferença estatística significativa ($P<0,05$).

5.4. Análise morfométrica do tecido adiposo

A área dos adipócitos (Fig. 04, A), reduziu significativamente no grupo HIV- (6917,2 vs. 4809,0 μm^2 , $P<0,0001$) e no grupo HIV+ (5276,0 vs. 4132,1 μm^2 , $P<0,05$) após o período de treinamento.

Quando distribuídas as frequências absolutas, das áreas, em diferentes intervalos de classes (Fig. 04, B), pode-se verificar pelo modelo de efeitos mistos (Efeito aleatório: $\hat{\sigma}_b = 1.086,41$; $\hat{\sigma} = 2.425,41$) descrito na tabela 3 que o efeito aleatório é válido para esta amostra (β_0), e que a positividade do HIV, proporcionou uma condição diferente entre os grupos (β_1), da mesma forma, o treinamento promoveu alterações relacionadas com a distribuição destas células quando comparados os momentos pré e pós treinamento (β_2). Além disso a interação entre estas variáveis ($\beta_1 \times \beta_2$) mostrou que tanto o efeito do treinamento quanto a positividade do HIV forma estatisticamente significativamente diferentes quando comparados.

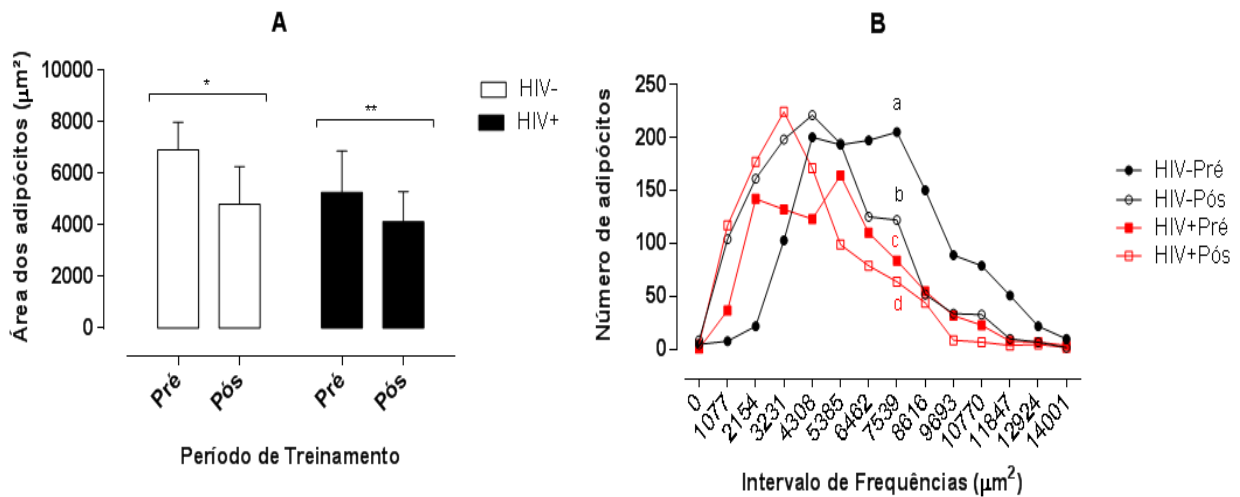


Figura 04: Área dos adipócitos do tecido adiposo subcutâneo pré e pós período de treinamento concorrente. **(A)** Área dos adipócitos pré e pós período de treinamento para o grupo HIV negativo (HIV-, n=11) e HIV positivo (HIV+, n=8); **(B)** Histograma de frequências absolutas para o número de adipócitos nos intervalos de áreas médias pré e pós período de treinamento para ambos os grupos; *Diferença estatística significativa ($P < 0,05$); **Diferença estatística significativa ($P < 0,01$); Gráfico B ($a \neq b \neq c \neq d$) Letras em preto simbolizam HIV- e em vermelho HIV+, considerando $P < 0,05$.

Tabela 03: Descrição do modelo linear e efeitos mistos para a distribuição de frequências entre as áreas mensuradas dos adipócitos.

Efeito Fixo	Estimativa	Erro Padrão	P
β_0	6913,718	334,082	0,00001*
β_1	-1620,936	515,1105	0,0059*
β_2	-2054,165	94,998	0,00001*
$\beta_1 \times \beta_2$	893,875	145,516	0,00001*

*Valores estatísticos significativos.

5.5. Quantificação da área de colágeno total, colágeno tipo I e III no tecido adiposo nos períodos pré e pós treinamento concorrente

Ao analisarmos a área ocupada por colágeno nos períodos pré e pós treinamento (Fig. 05, A) observou-se que não houve alteração: no grupo HIV- a área de colágeno total foi 14.425,1 vs. 13.426,6 μm^2 ; no grupo HIV+ a área foi (16.648,1 vs. 11.464,7 μm^2). O delta de variação em percentual para o grupo HIV- foi de -6,92% e para o grupo HIV+, de -31,14%, considerando o momento inicial.

Para a área ocupada por colágeno tipo I (Fig. 05, B) não foram encontradas diferenças significativas. Entretanto, ao fazer uma análise descritiva dos dados

podemos observar (Fig. 05, D) que o grupo HIV- apresentou um delta de variação de 13,6% positivo, pós treinamento, e o grupo HIV+ apresentou um delta de variação de 27,3% negativo, em comparação pós e pré período de treinamento.

Verificou-se também que o treinamento concorrente não proporcionou diferença estatística na área ocupada pelo colágeno tipo III, em ambos os grupos (Fig. 05, C). Entretanto, ao analisar descritivamente os dados, demonstrou que houve uma (Fig. 05, D) variação negativa entre os períodos de treinamento (HIV- = -38,2% vs. HIV+ = -

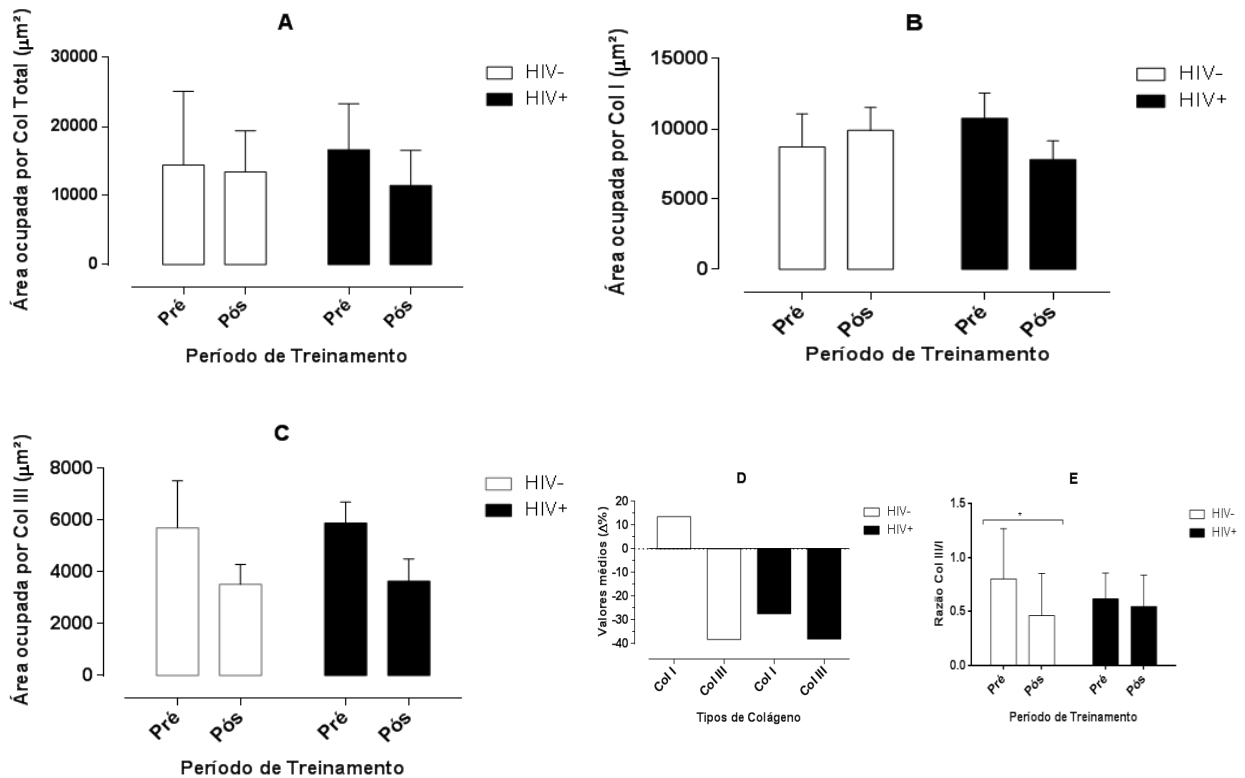


Figura 05: Área ocupada por colágeno no tecido adiposo subcutâneo pré e pós período de treinamento concorrente. **(A)** Área ocupada por colágeno total (I e III) no tecido adiposo subcutâneo para os grupos HIV- (n=5) e HIV+ (n=5); **(B)** Área total do colágeno tipo I (*Sirius-Red*) para os períodos pré e pós treinamento em ambos os grupos; **(C)** Área total do Colágeno tipo III (*Sirius-Red*) nos períodos pré e pós treinamento para ambos os grupos; **(D)** Variação entre o início e final do período de treinamento ($\Delta\%$) para os colágenos tipo I e III em ambos os grupos; **(E)** Razão entre a deposição de colágeno III e a deposição de colágeno I (III:I) durante o período de treinamento para ambos os grupos. *Diferença estatística significativa, considerando $P < 0,05$.

38,06%).

Ao comparar a razão entre o colágeno III:I (Fig. 05, E) verificou-se que o índice reduziu significativamente no grupo HIV- (0,801 vs. 0,461, $P < 0,05$) o que não aconteceu com o grupo HIV+ (0,618 vs. 0,546, $P = 0,85$).

A observação microscópica revelou que os pacientes HIV+ apresentaram desenvolvimento de fibrose em algumas regiões do tecido conjuntivo, entre os adipócitos (Fig. 07, C). Nessas áreas foram verificadas irregularidades na forma dos adipócitos (Fig. 07, B), além de redução no tamanho das células (Fig. 04, B e Fig. 07, B).

5.6. Quantificação da área total de fibras elásticas do tecido adiposo

A figura 06 (A) apresenta os valores médios da área média ocupada pelas fibras elásticas para os grupos HIV- e HIV+ pré e pós período de treinamento, observando que o grupo HIV- não apresentou diferença quando comparado os momentos (HIV-: 153,8 vs. 164,4 μm^2 , $P=0,910$, respectivamente), com um percentual de variação de +6,8% (Fig. 06, C), entretanto, o grupo HIV+ apresentou uma redução significativa da área ocupada (HIV+: 447,8 vs. 242,8 μm^2 , $P=0,0001$, respectivamente) com um percentual de variação de -45,7% (Fig. 06, C e Fig. 07, E e F). No início do treinamento, este mesmo grupo (HIV+), apresentou uma área total de fibras elástica superior ($P<0,001$) comparado ao grupo HIV- e após o treinamento esta diferença deixou de existir ($P=0,269$). Verificando descritivamente, o percentual de variação médio (Fig. 06, B) entre os momentos pré (HIV- vs. HIV+) foram de 191,6% e após o treinamento (HIV- vs. HIV+) reduziu-se para 47,7%.

Ao analisar a correlação entre a área ocupada por fibras elásticas e pelos colágenos tipos I e III (Tabela 4), foi verificado a correlação negativa entre a área ocupada pelo colágeno tipo I e a área ocupada pelas fibras elásticas pré período de treinamento concorrente para o grupo HIV+ (COL1 pré vs. F. Elásticas pré, $P=0,017$) e correlação positiva entre a área ocupada pelo colágeno tipo I e fibras elásticas pós período de treinamento para o grupo HIV+ (COL1 pós vs. F. Elásticas pós, $P=0,017$).

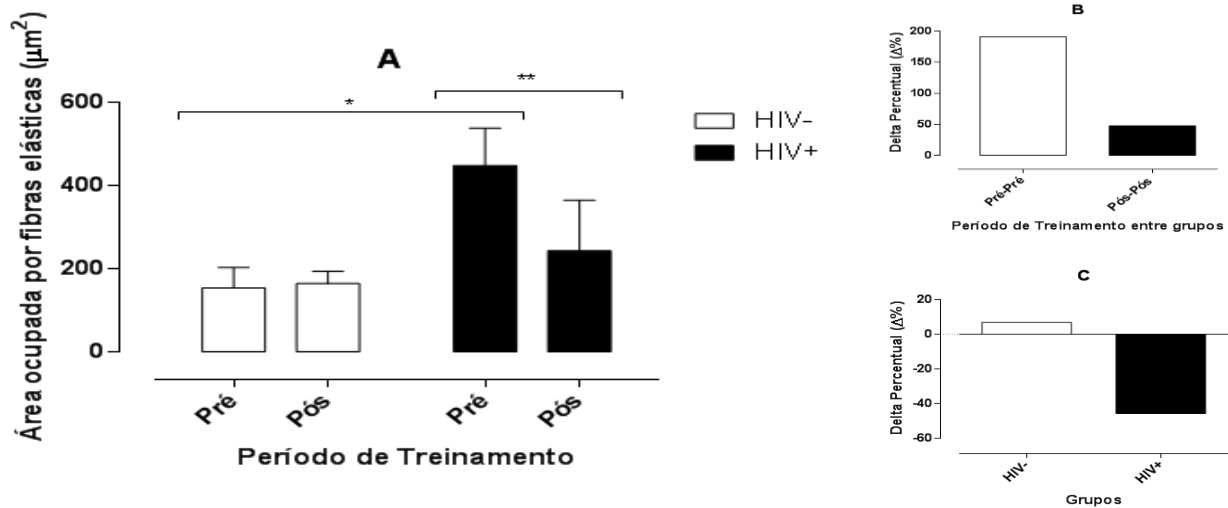


Figura 06: Área de fibras elásticas no tecido adiposo subcutâneo pré e pós período de treinamento. **(A)** Área ocupada por fibras elásticas do tecido adiposo subcutâneo pré e pós período de treinamento concorrente para o grupo HIV- (n=5) e grupo HIV+(n=5); **(B)** Percentual de variação ($\Delta\%$) entre grupos nos momentos pré (Pré) e pós (Pós) da área ocupada por fibras elásticas; **(C)** Percentual de variação ($\Delta\%$) da área ocupada por fibras elásticas pré e pós período de treinamento concorrente para ambos os grupos. *Diferença Estatística significativa ($P<0,05$); **Diferença Estatística significativa ($P<0,05$)).

Tabela 4: Correlação entre a área ocupada por fibras elásticas e colágeno tipo I antes e após o treinamento concorrente para o grupo HIV+ (n=5).

R^2	F. Elásticas pré	F. Elásticas pós	P
COL1 pré	-1,000*	-	0,017
COL1 pós	-	1,000*	0,017

*Correlação significativa pelo teste de *Spearman* ($P<0,05$).

Ao realizar uma análise microscópica pode-se observar que o grupo HIV+ apresentou antes do treinamento concorrente maior quantidade de fibras elásticas constituindo o tecido adiposo (Fig. 07, E) e após as 12 semanas de treinamento observou que a quantidade de fibras foi significativamente reduzida como apresentado na figura 07 (F).

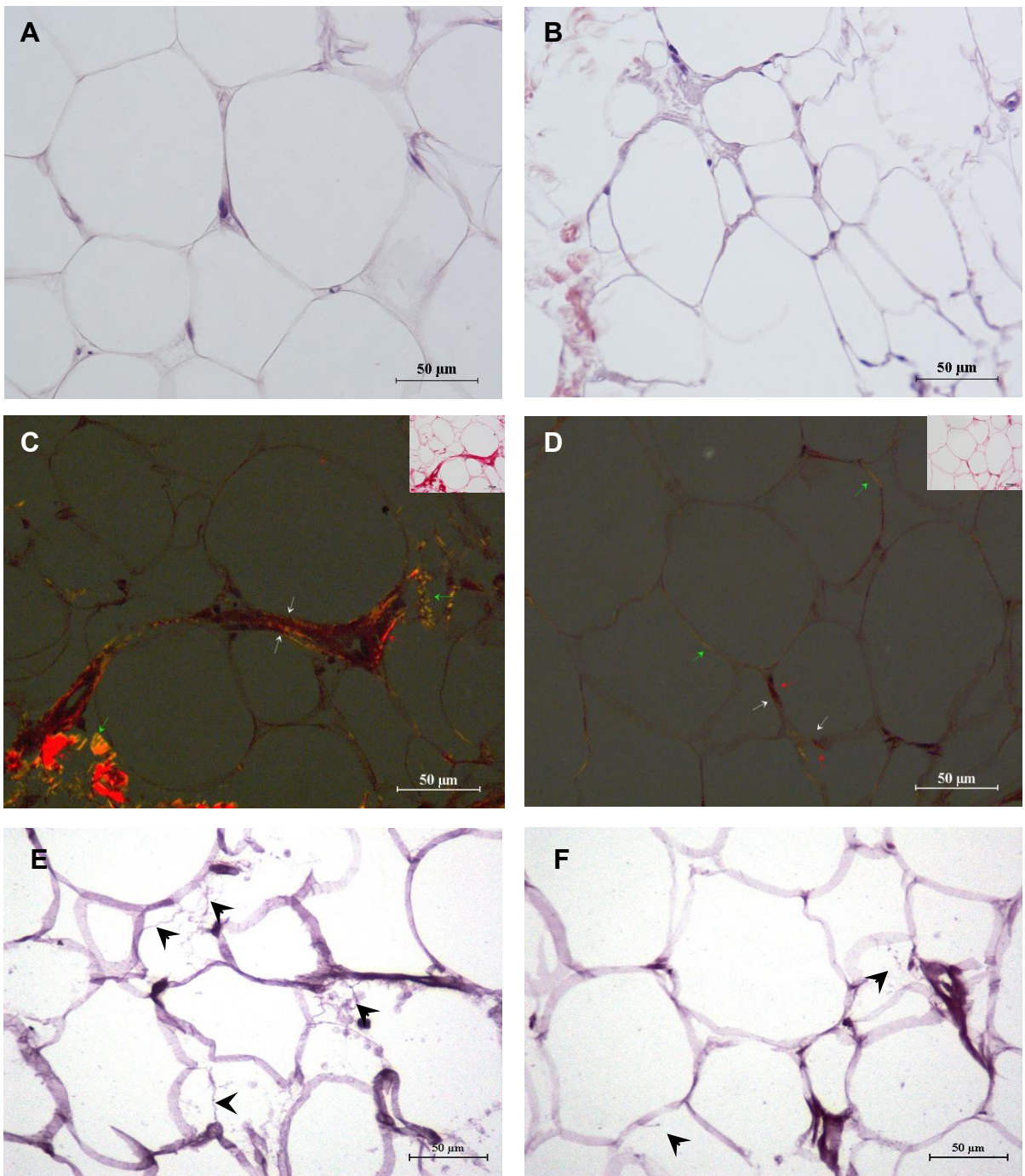


Figura 07: (A) Fotomicrografia do tecido adiposo subcutâneo de indivíduos HIV- e (B, C, D, E, F) HIV+. (A, B) Características morfológicas do tecido adiposo subcutâneo entre os indivíduos HIV- e HIV+. (C, D) Deposição de colágenos tipo I e III no tecido adiposo subcutâneo de indivíduos HIV+ após a intervenção do treinamento concorrente. Observar fibrose (setas brancas), colágeno tipo I (setas vermelhas) e colágeno tipo III (setas verdes). (E, F) Tecido adiposo subcutâneo de indivíduos HIV+ após intervenção do treinamento concorrente. Observar fibras elásticas (cabeças de seta pretas). (A, B) Coloração hematoxilina e eosina (HE), (C, D) coloração *Sirius-Red* (*Picro-Sirius*), inserção do canto superior direito mostra imagens sem polarização. (E, F) coloração *Weigert-Vangieson*. Aumento original 40x.

6 DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi verificar o efeito do treinamento concorrente no remodelamento da matriz extracelular, avaliando a área dos adipócitos e a deposição de colágenos I e III no tecido adiposo subcutâneo de pacientes vivendo com HIV. Os pacientes HIV+ apresentaram significativa redução nos níveis plasmáticos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e aumento significativo nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e triglicerídeos (TGL), caracterizando o perfil dislipidêmico desta população. Segundo Jain et al. (2012) a caracterização do quadro de lipodistrofia causada pelo HIV não é definida, mas pode englobar uma ou mais características clínicas (prontuário dos pacientes, exames físicos) ou uma ou mais características metabólicas como triglicerídeos (>174 mg/dL; colesterol >214 mg/dL; peptídeo C >7,5 ng/ml; entre outras). Porém, as análises comparativas de mudanças na distribuição corporal de gordura por auto relatos é levada em consideração no diagnóstico clínico (ALENCASTRO et al., 2017).

Tanto a lipodistrofia como as dislipidemias associadas a TARV podem estar relacionadas a predisposições genéticas; a hipertrigliceridemia e o baixo HDL estão associados com diferentes polimorfismos no gene APOCIII (-455T>C e -482C>T) (CUNHA et al., 2015). Entretanto alguns estudos apresentam diferentes resultados a respeito, onde, pacientes virgens de terapia quando tratados por 48 semanas com a TARV apresentaram algumas alterações bioquímicas como aumento do colesterol total, LDL, APO A-I, TGL e aumento no HDL (SAUMOY et al., 2014), o que colabora em partes com o que foi apresentado no presente estudo. Em outro estudo, similarmente, pacientes com HIV também apresentaram aumento nos triglicerídeos, mas redução no colesterol HDL quando comparados a pacientes não infectados (FREITAS et al., 2014).

Considerando os pacientes participantes do presente estudo caracterizados pelo tempo médio de diagnóstico da AIDS de mais de 5 anos e tempo médio de utilização da TARV de mais de 50 meses (HIV+), apenas um paciente (10%) continha na medicação inibidores de integrase e 5 pacientes (50%) apresentaram na composição dos medicamentos a utilização de INNTRs em suas respectivas combinações

medicamentosas. Ao acompanhar por cinco anos pacientes virgens de terapia que iniciaram com a TARV observou que os pacientes que apresentaram maior incidência de efeitos adversos foram os pacientes que utilizavam Maraviroc (95,3%) e Efavirenz (96,1%) (COOPER et al., 2014). O ministério da saúde recomenda que a combinação da TARV deve ser realizada com a intenção de minimizar os efeitos deletérios da medicação, a partir de duas linhas: a primeira corresponde pela combinação de três antirretrovirais, sendo dois INTRs associados a um INNTR. Em casos omissos onde a utilização de medicamentos como Efavirenz e Nevirapina são impossibilitados de uso, deve-se fazer a substituição por um IP, em que a utilização do Lopinavir potencializado pelo Ritonavir é a opção preferencial para a segunda linha (BRASIL, 2013).

Foram identificados 6 pacientes (60%) integrando a primeira linha da TARV no presente estudo e 4 pacientes (40%) que apresentaram modificações pertinentes a segunda linha de utilização (dados não apresentados). Dentre as principais classes presentes na terapia dos pacientes estão os INTRs (100%). Esta classe medicamentosa tem sido descrita na literatura como importantes mediadores da disfunção mitocondrial (MARGOLIS et al., 2014; SCULIER et al., 2014; VERNOCHE et al., 2014), modificações hepáticas como a acidose láctica (TRIPURANENI et al., 2004), esteatose (PÉREZ-MATUTE et al., 2013) e dislipidemias (DA CUNHA et al., 2015).

Os INNTRs são uma classe muito utilizada para o combate a replicação viral que apresentam menor toxicidade do que os IPs (ARPADI et al., 2013), entretanto, alguns efeitos são retratados quando utilizadas individualmente ou em conjunto com INTRs (USACH; MELIS; PERIS, 2013). Os IPs estão diretamente associados com lipoatrofia do tecido adiposo subcutâneo e acúmulo de gordura visceral, gerando modificações metabólicas como redução na adiponectina, resistência à insulina e dislipidemias (KIM et al., 2006), o que justifica em partes estas alterações no perfil plasmático dos pacientes no presente estudo.

Os avanços na terapia antirretroviral levaram ao aumento progressivo nas taxas de resposta terapêutica levando em grande parte os pacientes a uma carga viral plasmática inferior a 50 cópias/ml após um ano de tratamento e que a supressão viral se mantém ao longo do tempo, demonstrando a durabilidade da TARV tanto para terapia inicial quanto para esquemas de resgate (BRASIL, 2013). O quadro clínico dos

pacientes que realizaram o estudo foi estável, podendo observar que 60% (6) da amostra apresentou carga não detectável, 20% (2) apresentam cargas inferiores a 200 cópias (<200 cópias/ml), 10% (1) abaixo de 400 cópias (<400 cópias/ml) e 10% (1) abaixo de 700 cópias (<700 cópias/ml) (dados não apresentados).

O treinamento concorrente é caracterizado pela combinação entre o treinamento de força e treinamento de resistência cardiovascular (aeróbico). Este modelo de treinamento tem sido descrito em diversos estudos como um importante modelo de treinamento para redução da gordura corporal e modificações no perfil lipídico plasmático (GOMES-NETO et al., 2013; MONTEIRO et al., 2015; SIMONIK et al., 2016). Ao verificar o efeito do treinamento de 12 semanas sobre a melhora na carga total levantada dos pacientes e compara-las entre grupos (HIV- vs. HIV+), foram observados resultados muitos similares quando comparamos o volume de carga ao final do treinamento para o exercício agachamento terra (AT: 3,30 vs 3,31 \log_{kg}) e desenvolvimento ombro (DO: 2,85 vs. 2,85 \log_{kg}). Entretanto, se visualizarmos os valores relativos para o incremento de carga durante o treinamento, observamos um aumento para o exercício AT para os grupos HIV- e HIV+ de (276,8% vs. 297%, respectivamente) e para o exercício DO (195,9% vs. 256,9%, respectivamente), após as 12 semanas de treinamento.

Similarmente em um estudo de (MENDES et al., 2013) verificando o efeito de 24 semanas de treinamento resistido com componente aeróbico em pacientes com HIV e observaram que em todos os grupos musculares avaliados pelo teste de 1 RM aumentaram as cargas totais levanta pós período de treinamento ($P < 0,0001$). Foram analisados também o desempenho aeróbico dos pacientes no presente estudo, realizado por meio do desempenho em teste ergométrico retratando nos grupos HIV- e HIV+ melhoras significativas na V_{pico} , variando +18,29% vs. +15,74% durante o treinamento, respectivamente. Em outro estudo foi verificado aumento na força muscular assim como no VO_2 máximo comparando pacientes soro positivos exercitados durante 16 semanas de treinamento aeróbico e resistido com pacientes soro positivos controle sem exercício (DOLAN et al., 2006). Em alta intensidade o treinamento concorrente em pacientes com HIV tem sido descrito como importante modulador do

desempenho, em 16 semanas de treinamento também aumentando o $VO_{2máx}$ e a força (ROBINSON; QUINN; RIMMER, 2007).

Sabe-se que o treinamento físico ocasiona algumas modificações sobre o metabolismo lipídico, principalmente, quanto ao número de células adiposas e a vascularização do tecido adiposo (HATANO et al., 2011). Pacientes com lipodistrofia causada pelo HIV e que fazem o uso regular da TARV possuem eficiência reduzida para armazenar energia na forma de triacilglicerol, principalmente toxicidade imposta pela TARV (HART; SAMUELS; HULGAN, 2012), que reduz a capacidade respiratória celular (DA CUNHA et al., 2015) e inibe a expressão de genes responsáveis pela diferenciação de pré-adipócitos (DOMINGO et al., 2014).

Sabendo disto, assim como nas melhoras das capacidades físicas, foi verificado o efeito do treinamento físico sobre algumas características morfofisiológicas do tecido adiposo. Em nosso estudo observamos uma redução significativa na área média dos adipócitos após o treinamento para ambos os grupos, HIV- e HIV+. Dada a natureza invasiva de biópsias intra-abdominais de gordura, existem poucos dados a respeito de adipócitos viscerais e subcutâneos em estudos com humanos (KOETHE; HULGAN; NISWENDER, 2013).

Em estudo similar os tamanhos dos adipócitos em pacientes com HIV foram similares em dois depósitos diferentes (subcutâneo e dorso cervical). Ainda, os pacientes com HIV sem lipodistrofia apresentaram uma taxa maior de lipólise comparado aos controles mesmo apresentando tamanho de adipócitos menores, caracterizando dissociação entre o tamanho dos adipócitos e a liberação do glicerol em pacientes com HIV como consequência da TARV (JOHNSON et al., 2004).

Além da análise da área dos adipócitos foi verificado a distribuição de frequências absolutas das áreas destas células dentro de intervalos pré-estabelecidos. Esta análise confirmou que os pacientes com HIV apresentaram maior número de adipócitos menores comparados aos pacientes saudáveis, sugerindo um fenótipo lipodistrófico, característica muito comum em pacientes infectados pelo HIV que fazem o uso contínuo da TARV, principalmente, quando a terapia contém a utilização de inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa e/ou inibidores de protease (PODZANCZER, et al., 2014; ARPADI, et al., 2013). Este fenótipo acarreta, além destas

alterações morfológicas, alguns distúrbios metabólicos como a resistência à insulina (FREITAS, et al., 2014; VERNOCHE, et al., 2014) e quadros dislipidêmicos (como visto no presente estudo) que podem provocar alterações hepáticas e aumentar o risco de surgimento de doenças cardiovasculares, causado pelo processo inflamatório instaurado cronicamente (SEVASTINOVA, et al., 2008; VERNOCHE, et al., 2014).

Em condições normais o tecido adiposo é considerado um tecido conectivo de baixa densidade e alta plasticidade. Entretanto, tem-se demonstrado que durante a progressão do estado obeso, há um aumento drástico na quantidade de fibras conectivas, principalmente de colágeno. Este aumento na deposição de colágeno, aumenta também a rigidez do tecido adiposo, caracterizando assim um estado fibrótico (KHAN et al., 2009). A fibrose e a acumulação de colágeno no tecido adiposo humano são correlacionadas positivamente com o IMC e negativamente com a sensibilidade à insulina (SPENCER et al., 2010).

Há indícios na literatura de que as mudanças morfológicas no tecido adiposo de pacientes com lipodistrofia são inicialmente caracterizadas pela inflamação de baixo grau e disfunção mitocondrial, levando a produção de espécies reativas a oxigênio. Esta condição inibe a adipogênese, diminuindo o tamanho celular e aumentando a apoptose favorecendo a lipodistrofia e fibrose (PÉREZ-MATUTE et al., 2013).

Assim como visto em indivíduos com mutação no gene codificado da laminina tipo A (LMNA) um filamento proteico envolvido na integridade estrutural e funcional do núcleo celular apresentam alterações similares a de pacientes com HIV inseridos em terapia composta por inibidores de proteases (IPs), com adipócitos da região cervical reduzidos e heterogêneos, fibrose não inflamatória e sem aumento angiogênico, alteração na expressão de fatores adipogênicos, disfunção mitocondrial nos adipócitos grandes e aumento na expressão de UCP-1 (BÉRÉZIAT et al., 2011).

O treinamento físico em ratos induzidos à obesidade por dieta atenuou a deposição de colágeno, a atividade fibroblástica e reduziu a infiltração de macrófagos no tecido adiposo visceral, o que indica o papel crítico do exercício físico na redução da fibrose no tecido adiposo (KAWANISHI et al., 2013). Em nosso estudo verificou que o treinamento físico no grupo HIV+ ocasionou redução significativa da fibrose no tecido adiposo. Entretanto, o treinamento não promoveu alterações significativas na deposição

de colágeno para ambos os grupos. Ainda, houve uma redução sobre a variação na deposição dos colágenos tipo III, mesmo sem diferenças estatísticas (HIV-= -38,2% vs. HIV+= -38,06%).

As fibrilas colágeno são caracterizadas por sua indiscutível força e estabilidade conferida pela auto agregação e reticulação. O colágeno tipo I é uma fibrila heterotrimera (2 cadeias $\alpha 1$ e uma cadeia $\alpha 2$) que compõe aproximadamente 90% da massa orgânica do tecido ósseo, além de ser o principal colágeno em diversos tecidos conectivos, incluindo pele, tendões, córnea, ligamentos, entre outros (DOMENE; JORGENSEN; ABBASI, 2016). O tecido adiposo subcutâneo bem como a derme têm o desenvolvimento de uma matriz colágena, contendo colágeno tipo I ao redor dos adipócitos, formando estruturas fibrosas em animais adultos (MORI et al., 2014).

Entretanto, o colágeno tipo III, assim como o colágeno tipo II podem montar-se em domínios globulares homotrimétricos, sendo essencial para fibrilogênese do colágeno tipo I (DOMENE; JORGENSEN; ABBASI, 2016). Sendo um dos mais expressos no tecido adiposo, estudo *in vitro* demonstrou que o colágeno tipo III ($\alpha 1$) é reduzido durante o processo de diferenciação (MORI et al., 2014).

Existem algumas suposições na literatura que a hipóxia induz a fibrose tecidual e consecutivamente, a um aumento na deposição de colágenos tipo I (cadeia $\alpha 1$) e tipo III (cadeia $\alpha 1$) (BUECHLER; KRAUTBAUER; EISINGER, 2015). Ao analisarmos a razão entre os colágenos tipo III:I verificamos que o treinamento reduziu significativamente a razão entre os colágenos no grupo HIV-, mas não encontramos o mesmo efeito para o grupo HIV+.

A literatura apresenta também que a insuficiência de fibras elásticas (elastina), presente no tecido adiposo de animais, como um susceptível fator de doenças metabólicas em ratos, como por exemplo, as complicações cardiovasculares e alteração na tolerância à glicose (DEMARSILIS et al., 2014). Adicionado à isto, Ezure e Amano (2015) verificaram que as fibras elásticas da derme de humanos são correlacionadas negativamente com o tamanho dos adipócitos e o índice de massa corporal (IMC) dos sujeitos.

Ao analisar a área ocupada por fibras elásticas verificamos que o treinamento concorrente foi capaz de reduzir significativamente estas áreas (Fig. 06, B) no grupo

HIV+ que apresentava a área ocupada pelas fibras, significativamente, maior ao início do treinamento ($P < 0,0001$) comparado ao grupo HIV- e após o treinamento esta diferença deixou de existir.

Não há resultados na literatura que apresentem a caracterização deste aumento na síntese e/ou deposição de fibras elásticas no tecido adiposo de pessoas vivendo com HIV que fazem o uso da TARV. Entretanto, um estudo nos mostra que a indução a fibrose do tecido adiposo subcutâneo ocorre por meio de um aumento na expressão de TGF β 1, o que gerou uma redução na expressão de fatores adipogênicos e reduziu os níveis de adiponectina sérica (OHGO et al., 2013). Os adipócitos subcutâneos são importantes neste contexto pois influenciam as propriedades dermais, pela regulação da produção da matriz extracelular através dos fibroblastos e com grande influência de adipocinas, principalmente a adiponectina (EZURE; AMANO, 2007). Como demonstrado na literatura o treinamento físico é um importante regulador na expressão de adiponectina no tecido adiposo (MAZUR-BIAL et al., 2017), o que nos mostra como o exercício pode estar causando estas alterações.

Ao analisar a correlação entre a área ocupada por fibras elásticas e a área ocupada por fibras colágenas tipo I, verificamos que ao início do treinamento houve uma correlação negativa entre estas áreas ($r^2 = -1,000$, $P < 0,05$), entretanto, após a intervenção do treinamento concorrente a correlação entre estas áreas passou a ser positiva ($r^2 = 1,000$, $P < 0,05$). Estes resultados nos apresentam uma independência entre as respostas destas estruturas fibrilares em relação ao efeito do treinamento concorrente. Entretanto, estes resultados devem ser reanalisados considerando alguns fatores, como o número amostral e qualidade da informação contida na amostra. Em nosso estudo, apenas 5 pacientes com HIV que fazem uso de diferentes combinações de antirretrovirais foram analisados, o que pode ser um fator negativo a estes resultados, além da pequena de amostra se fez uso de métodos não-paramétricos de análise, o que possibilita um aumento na probabilidade de um erro tipo 1 para este resultado.

O único estudo encontrado que retrata alterações similares foi Pandey et al. (2016) que verificou relativa redução no conteúdo de fibras elásticas e colágeno na fáscia superficial do abdômen inferior comparado ao abdômen superior de humanos,

sendo uma das razões pela formação de excessivas protuberâncias e dobras, gerando maior flacidez de pele na porção inferior. Entretanto, os autores descrevem a não existência de estudos para comparação dos resultados, e não apresentam a correlação entre as variáveis.

7 CONCLUSÃO

O treinamento físico concorrente sistematizado em pessoas vivendo com HIV:

1. Induziu melhora significativa da capacidade aeróbia e força muscular;
2. Promoveu redução na área dos adipócitos nos grupos HIV- e HIV+, além de reduzir a heterogeneidade no tamanho dos adipócitos para o grupo HIV+.
3. Ocasionou redução significativa na razão entre o colágeno tipo III:I no grupo HIV- e nas fibras elásticas para o grupo HIV+.
4. Apresentou uma correlação negativa entre colágeno tipo I e fibras elásticas no momento pré treinamento e uma correlação positiva para as mesmas variáveis no momento pós treinamento, indicando diferentes respostas ao treinamento.

8 REFERÊNCIAS

- ABBERTON, K. M. et al. Myogel, a novel, basement membrane-rich, extracellular matrix derived from skeletal muscle, is highly adipogenic in vivo and in vitro. **Cells Tissues Organs**, v. 188, n. 4, p. 347–358, 2008.
- ABRAHAMS, Z. et al. The development of simple anthropometric measures to diagnose antiretroviral therapy-associated lipodystrophy in resource limited settings. **AIDS research and therapy**, v. 11, n. 1, p. 26, 2014.
- ADLER-WAILES, D. C. et al. Brief Genetic Analysis: Effects of Ritonavir on Adipocyte Gene Expression: Evidence for a Stress-Related Response. **Obesity (Silver Springs)**, v. 100, n. 2, p. 130–134, 2008.
- AGARWAL, A. K. et al. Zinc metalloproteinase ZMPSTE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia. **Human Molecular Genetics**, v. 12, n. 16, p. 1995–2001, 2003.
- ALENCASTRO, P. R. et al. People living with HIV on ART have accurate perception of lipodystrophy signs: a cross-sectional study. **BioMed Central Research Notes**, v. 10, n. 40, p. 1–8, 2017.
- ALKHOULI, N. et al. The mechanical properties of human adipose tissues and their relationships to the structure and composition of the extracellular matrix. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 305, n. 12, p. E1427-35, 2013.
- ARPADI, S. et al. Metabolic Abnormalities and Body Composition of HIV-infected South African Children on Ritonavir-Boosted Lopinavir-based or Nevirapine-based Antiretroviral Therapy: A Comparative Study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 8, n. 5, p. 583–592, 2013.
- BATZIOS, S. P.; ZAFEIRIOU, D. I.; PAPAKONSTANTINO, E. Extracellular matrix components: An intricate network of possible biomarkers for lysosomal storage disorders? **Federation of European Biochemical Societies Letters**, v. 587, n. 8, p. 1258–1267, 2013.
- BENITO-JARDÓN, M. et al. The fibronectin synergy site re-enforces cell adhesion and mediates a crosstalk between integrin classes. **eLife**, v. 6, n. e22264, p. 1–24, 2017.
- BORG, G. A. V. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.
- BOURLIER, V. et al. Protease inhibitor treatments reveal specific involvement of matrix metalloproteinase-9 in human adipocyte differentiation. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 312, n. 3, p. 1272–1279, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília-DF, 2013, 227p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico Hiv / Aids**, Brasília-DF, 2016, 58p.
- BÉRÉZIAT, V. et al. LMNA mutations induce a non-inflammatory fibrosis and a brown fat-like dystrophy of enlarged cervical adipose tissue. **American Journal of Pathology**, v. 179, n. 5, p. 2443-2453, 2011.
- BRINDEIRO, R. M. et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. **AIDS**, v. 17, n. 7, p. 1063–1069, 2003.
- BRYSON, Y. J. et al. Pharmacokinetics and safety of nelfinavir when used in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-infected pregnant women: Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) Protocol 353. **HIV clinical trials**, v. 9, n. 2, p. 115–125, 2008.
- BUECHLER, C.; KRAUTBAUER, S.; EISINGER, K. Adipose tissue fibrosis. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 4, p. 548–53, 2015.

- CARR, A. et al. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. **AIDS**, v. 14, n. 3, p. F25–F32, 2000.
- CARSENTI-DELLAMONICA, H. et al. The suppression of immune activation during enfuvirtide-based salvage therapy is associated with reduced CCR5 expression and decreased concentrations of circulating interleukin-12 and IP-10 during 48 weeks of longitudinal follow-up. **HIV Medicine**, v. 12, n. 2, p. 65–77, 2011.
- CHANG, H.-M. et al. Noncirrhotic portal hypertension associated with didanosine: a case report and literature review. **Japanese journal of infectious diseases**, v. 65, n. 1, p. 61–5, 2012.
- CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B. **Medicina Tropical**. 2. ed. São Paulo: Athenereu, 2003.
- COCK, K. M. et al. Human immunodeficiency virus infection. In: STRICKLAND, G. T. (Ed.). **Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases**. 8. ed. London: W. B. Saunders Company, 2000. p. 176–191.
- COHEN, C. et al. The roles of Tenascin C and Fibronectin 1 in adhesive capsulitis: a pilot gene expression study. **Clinics**, v. 71, n. 6, p. 325–331, 2016.
- CONWAY, B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 30, n. Suppl 2, p. S130-4, 2000.
- COOPER, D. A. et al. Efficacy and safety of maraviroc vs. efavirenz in treatment-naïve patients with HIV-1: 5-year findings. **AIDS**, v. 28, n. 5, p. 717–25, 2014.
- COOPER, D. A. et al. Tipranavir/ritonavir (500/200 mg and 500/100 mg) was virologically non-inferior to lopinavir/ritonavir (400/100 mg) at week 48 in treatment-Naïve HIV-1-infected patients: A randomized, multinational, multicenter trial. **PLoS ONE**, v. 11, n. 1, p. 1–17, 2016.
- COX, T. R.; ERLER, J. T. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. **Disease models & mechanisms**, v. 4, n. 2, p. 165–78, 2011.
- CUNHA, J. et al. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. **World journal of virology**, v. 4, n. 2, p. 56–77, 2015.
- CUTTLE, L. et al. Collagen in the scarless fetal skin wound: detection with Picrosirius-polarization. **Wound Repair And Regeneration**. v. 13, n. 2, p. 198-204, 2005.
- DE LUCAS-COLLANTES, C. et al. Acquired partial lipodystrophy (Barraquer–Simons syndrome) and IgA nephropathy. **Nefrología**, v. 36, n. 5, p. 556–558, 2016.
- DEEKS, SG; LEWIN, SR; HAVLIR, D. The End of AIDS: HIV Infection as a Chronic Disease. **Lancet**, v. 382, n. 9903, p. 1525–1533, 2013.
- DEMARSILIS, A. J. et al. Elastin Insufficiency Predisposes Mice to Impaired Glucose Metabolism. v. 8, n. 6, p. 1.16, 2014.
- DEMINICE, R. et al. Plasma homocysteine levels in HIV-infected men with and without lipodystrophy. **Nutrition**, v. 29, n. 11–12, p. 1326–30, 2013.
- DISANZO, B. L.; YOU, T. Effects of exercise training on indicators of adipose tissue angiogenesis and hypoxia in obese rats. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 63, n. 4, p. 452–455, 2014.
- DIVOUX, A. et al. Fibrosis in Human Adipose Tissue : Composition , Distribution , and Link With Lipid Metabolism and Fat. **Diabetes**, v. 59, n. 11, p. 2817–2825, 2010.
- DIVOUX, A.; CLÉMENT, K. Architecture and the extracellular matrix: The still unappreciated components of the adipose tissue. **Obesity Reviews**, v. 12, n. 501, p. 494–503, 2011.
- DOLAN, S. E. et al. Effects of a Supervised Home-Based Aerobic and Progressive Resistance Training Regimen in Women Infected With Human Immunodeficiency Virus. **Archives of**

- Internal Medicine**, v. 166, n. 11, p. 1225, 2006.
- DOMENE, C.; JORGENSEN, C.; ABBASI, S. A perspective on structural and computational work on collagen. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 4, n. 8, p. 1166–1169, 2016.
- DOMINGO, P. et al. Effects of switching from stavudine to raltegravir on subcutaneous adipose tissue in HIV-infected patients with HIV/HAART-Associated Lipodystrophy Syndrome (HALS). A clinical and molecular study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, p. 1–8, 2014.
- DRAGSTED, U. B. et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. **The Journal of infectious diseases**, v. 188, n. 5, p. 635–642, 2003.
- DRISCOLL, S. D. et al. Differential effects of metformin and exercise on muscle adiposity and metabolic indices in human immunodeficiency virus-infected patients. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 5, p. 2171–2178, 2004.
- ENGELSON, E. S. et al. Body composition and metabolic effects of a diet and exercise weight loss regimen on obese, HIV-infected women. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 55, n. 10, p. 1327–1336, 2006.
- EXPOSITO, J. Y. et al. The fibrillar collagen family. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, n. 2, p. 407–426, 2010.
- EZURE, T.; AMANO, S. Adiponectin and leptin up-regulate extracellular matrix production by dermal fibroblasts. **BioFactors**, v. 31, n. 3–4, p. 229–36, 2007.
- EZURE, T.; AMANO, S. Increment of subcutaneous adipose tissue is associated with decrease of elastic fibres in the dermal layer. **Experimental Dermatology**, v. 24, n. 1, p. 924–929, 2015.
- FORD, E. S.; PURONEN, C. E.; SERETI, I. Immunopathogenesis of Asymptomatic Chronic HIV Infection: The Calm before the Storm. **Journal of Finance**, v. 71, n. 1, p. 225–266, 2016.
- FREITAS, P. et al. Lipodystrophy defined by Fat Mass Ratio in HIV-infected patients is associated with a high prevalence of glucose disturbances and insulin resistance. **BioMed Central Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 180, 2012.
- FREITAS, P. et al. Adipokines, hormones related to body composition, and insulin resistance in HIV fat redistribution syndrome. **BioMed Central infectious diseases**, v. 14, n. 347, p. 1-13, 2014.
- GARG, A. Gender Differences in the Prevalence of Metabolic Complications in Familial Partial Lipodystrophy. v. 85, n. 5, p. 7, 2000.
- GARG, A. Lipodystrophies: Genetic and acquired body fat disorders. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 11, p. 3313–3325, 2011.
- GARG, A.; AGARWAL, A. K. Lipodystrophies: Disorders of adipose tissue biology. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1791, n. 6, p. 507–513, 2009.
- GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de histologia em cores**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- GENESER, F. **Histologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- GERVASONI, C. et al. Metabolic and kidney disorders correlate with high atazanavir concentrations in HIV-infected patients: Is it time to revise atazanavir dosages? **PLoS ONE**, v. 10, n. 4, p. 1–12, 2015.
- GOMES-NETO, M. et al. A systematic review of the effects of different types of therapeutic exercise on physiologic and functional measurements in patients with HIV/AIDS. **Clinics**, v. 68, n. 8, p. 1157–67, 2013.
- GOPAL, S. et al. Fibronectin-guided migration of carcinoma collectives. **Nature Communications**, v. 8, p. 14105, 2017.

- GRACE, J. M.; SEMPLE, S. J.; COMBRINK, S. Exercise therapy for human immunodeficiency virus/AIDS patients: Guidelines for clinical exercise therapists. **Journal of Exercise Science and Fitness**, v. 13, n. 1, p. 49–56, 2015.
- GUILLEN, M. A. et al. Insulin resistance by homeostasis model assessment in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: cross-sectional study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 7, n. 49, p. 1–6, 2015.
- HART, A.; SAMUELS, D.; HULGAN, T. The other genome: A systematic review of studies of mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroups and outcomes of HIV infection and antiretroviral therapy (ART). **AIDS**, v. 15, n. 1, p. 213–220, 2012.
- HATANO, D. et al. Effect of exercise training on the density of endothelial cells in the white adipose tissue of rats. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 21, n. 6, p. e115-21, 2011.
- HEINO, J. The collagen family members as cell adhesion proteins. **BioEssays**, v. 29, n. 10, p. 1001–1010, 2007.
- HIRSCH, M. S. et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 47, p. 266–285, 2008.
- HOGG, R. et al. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **The lancet**, v. 372, n. 9635, p. 293–299, 2008.
- HOU, J. W. Natural Course of Neonatal Progeroid Syndrome. **Pediatrics and Neonatology**, v. 50, n. 3, p. 102–109, 2009.
- HUBKA, K. M. et al. Enhancing Chondrogenic Phenotype for Cartilage Tissue Engineering: Monoculture and Co-culture of Articular Chondrocytes and Mesenchymal Stem Cells. **Tissue engineering: Part B**, v. 20, n. 6, p. 1–50, 2014.
- HUSSAIN, I.; GARG, A. Lipodystrophy Syndromes. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 45, n. 4, p. 783–797, 2016.
- HYNES, R. O. Extracellular matrix : not just pretty fibrils. **Science** . v326, n. 5957, p. 1216–1219, 2009.
- IPPOLITO, G. et al. AIDS and HIV Infection after Thirty Years. **AIDS Research and Treatment**, v. 2013, n. 2, p. 1–3, 2013.
- JAIN, S. S. et al. Pathogenesis and treatment of human immunodeficiency virus lipodystrophy. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 16 Suppl 1, p. S20-6, 2012.
- JOHNSON, J. A et al. Increased systemic and adipose tissue cytokines in patients with HIV-associated lipodystrophy. **American journal of physiology, endocrinology and metabolism**, v. 286, n. 2, p. E261-71, 2004.
- KAWANISHI, N. et al. Exercise training attenuates adipose tissue fibrosis in diet-induced obese mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 440, n. 4, p. 774–779, 2013.
- KHAN, T. et al. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: Role of collagen VI. **Molecular and Cellular Biology**, v. 29, n. 6, p. 1575–1591, 2009.
- KIM, R. J. et al. HIV protease inhibitor-specific alterations in human adipocyte differentiation and metabolism. **Obesity**, v. 14, n. 6, p. 994–1002, 2006.
- KOETHE, J. R.; HULGAN, T.; NISWENDER, K. Adipose tissue and immune function: A review of evidence relevant to HIV infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 208, n. 8, p. 1194–1201, 2013.
- KONOPNICKI, D. et al. Indinavir / ritonavir-based therapy in HIV-1-infected antiretroviral

- therapy-naive patients : comparison of 800 / 100 mg and 400 / 100 mg twice daily. **HIV Medicine**, v. 6, n. 1, p. 1–6, 2005.
- LAURENT, C. et al. Long-term effectiveness and safety of didanosine combined with lamivudine and efavirenz or nevirapine in antiretroviral-naive patients: A 9-year cohort study in Senegal. **Tropical Medicine and International Health**, v. 16, n. 2, p. 217–222, 2011.
- LODISH, H. et al. **Biologia celular e molecular**. 7. ed. Porto Alegre: ARTMED, 2013, 1244p.
- LOMAR, A. V. et al. AIDS. In: TAVARES, W.; MARINHO, L. A. (Eds.). . **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. São Paulo: Atheneru, 2010. p. 1276.
- LOMAR, A. V.; DIAMENT, D. Tratamento Antirretroviral. In: FOCACCIA, R. (Ed.). . **Tratado de Infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneru, 2010. p. 1351.
- LU, W. et al. Suppression of HIV replication by CD8+ regulatory T-Cells in elite controllers. **Frontiers in Immunology**, v. 7, n. 1, p. 2–11, 2016.
- MACHADO, F. A. et al. Comparação Entre Os Ajustes De Curva Exponencial E Polinomial Na Determinação Do Limiar De Lactato. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 94, n. 4, p. 1029–1040, 2011.
- MAO, Y.; SCHWARZBAUER, J. E. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process. **Matrix Biology**, v. 24, n. 6, p. 389–399, 2005.
- MARGOLIS, A. M. et al. A Review of the Toxicity of HIV Medications. **Journal of Medical Toxicology**, v. 10, n. 1, p. 26–39, 2014.
- MARIMAN, E. C. M.; WANG, P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 67, n. 8, p. 1277–1292, 2010.
- MARTINEZ-SANTIBAÑEZ, G.; NIEN-KAI LUMENG, C. Macrophages and the Regulation of Adipose Tissue Remodeling. **Annual Review of Nutrition**, v. 34, n. 1, p. 57–76, 2014.
- MARTÍNEZ, E. et al. Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir/Emtricitabine in Virologically Suppressed Patients Switching from Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors to Raltegravir. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 29, n. 2, p. 235–241, 2013.
- MASTROIANNI, C. M.; LIUZZI, G. M. Matrix metalloproteinase dysregulation in HIV infection: implications for therapeutic strategies. **Trends in Molecular Medicine**, v. 13, n. 11, p. 449–459, 2007.
- MAZUR-BIAL, A. I. et al. Beneficial effect of voluntary exercise on experimental colitis in mice fed a High-Fat diet: The role of irisin, adiponectin and proinflammatory biomarkers. **Nutrients**, v. 9, n. 4, 2017.
- MCCULLOCH, L. J. et al. COL6A3 is regulated by leptin in human adipose tissue and reduced in obesity. **Endocrinology**, v. 156, n. 1, p. 134–146, 2015.
- MEERKOTTER, D. Gynaecomastia associated with highly active antiretroviral therapy (HAART). **Radiology Case**, v. 4, n. 7, p. 34–40, 2010.
- MENDES, E. L. et al. Physical training for HIV positive individuals submitted to haart: Effects on anthropometric and functional parameters. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 19, n. 1, p. 16–21, 2013.
- MENEZES, K. et al. Human mesenchymal cells from adipose tissue deposit laminin and promote regeneration of injured spinal cord in rats. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e96020, 2014.
- MIDWOOD, K. S.; OREND, G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. **Journal of Cell Communication and Signaling**, v. 3, n. 3–4, p. 287–310, 2009.
- MOLINA, J. M. et al. Fosamprenavir/ritonavir in advanced HIV disease (TRIAD): A randomized study of high-dose, dual-boosted or standard dose fosamprenavir/ritonavir in HIV-1-infected patients with antiretroviral resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. 2, p.

398–410, 2009.

MORI, S. et al. Characteristic expression of extracellular matrix in subcutaneous adipose tissue development and adipogenesis; Comparison with visceral adipose tissue. **International Journal of Biological Sciences**, v. 10, n. 8, p. 825–833, 2014.

MUNOZ, A.; ABATE, N.; CHANDALIA, M. Adipose tissue collagen and inflammation in nonobese asian indian men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 8, p. 1360–1363, 2013.

NADLER, J. AIDS. In: VERONESI, R.; FOCCACIA, R. (Eds.). **Tratado de Infectologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 984.

NAKAJIMA, I. et al. Extracellular matrix development during differentiation into adipocytes with a unique increase in type V and VI collagen. **Biology of the Cell**, v. 94, n. 3, p. 197–203, 2002.

NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS (NORD). **The Physician's Guide to Lipodystrophy Disorders** Danbury, Conencticut - EUA. 2012, p. 1-29.

NOLAN, D. et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. **AIDS**, v. 17, n. 9, p. 1329–1338, 2003.

O'BRIEN K., K. et al. Effectiveness of aerobic exercise for adults living with HIV: systematic review and meta- analysis using the Cochrane Collaboration protocol. **BioMed Central infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 182, 2016.

OHGO, S. et al. Bleomycin inhibits adipogenesis and accelerates fibrosis in the subcutaneous adipose layer through TGF- β 1. **Experimental Dermatology**, v. 22, n. 11, p. 769–771, 2013.

PANDEY, A. K. et al. Histological and biochemical study of the superficial abdominal fascia and its implication in obesity. **Anatomy and Cell Biology**, v. 49, n. 3, p. 184, 2016.

PEDRO, R. E. 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: arandomized clinical trial. **Journal Strength and Conditioning Research**, v. 30, n. 12, p. 3494–3502, 2016.

PELLEGRINELLI, V. et al. Human adipocyte function is impacted by mechanical cues. **Journal of Pathology**, v. 233, n. 2, p. 183–195, 2014.

PÉREZ-MATUTE, P. et al. Role of Mitochondria in HIV Infection and Associated Metabolic Disorders: Focus on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Lipodystrophy Syndrome. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, n. 1, p. 13, 2013.

PODZAMCZER, D. et al. Abacavir/lamivudine plus darunavir/ritonavir in routine clinical practice: A multicentre experience in antiretroviral therapy-naive and -experienced patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 9, p. 2536–2540, 2014.

PORTER, K.; WALL, P. G.; EVANS, B. G. Factors associated with lack of awareness of HIV infection before diagnosis of AIDS. **BMJ**, v. 307, n. 6895, p. 20–3, 1993.

RAMOS FILHO, C. F. et al. AIDS. In: ATHENEREU (Ed.). **Medicina tropical**. 1. ed. São Paulo: [s.n.]. p. 100–120.

RECHA-SANCHO, L.; SEMINO, C. E. Chondroitin sulfate- and decorin-based self-Assembling scaffolds for cartilage tissue engineering. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, p. 1–23, 2016.

RESINO, S. et al. Effects of highly active antiretroviral therapy with nelfinavir in vertically HIV-1 infected children: 3 years of follow-up. Long-term response to nelfinavir in children. **BioMed Central infectious diseases**, v. 6, p. 107, 2006.

RESINO, S. et al. Adipokine profiles and lipodystrophy in HIV-infected children during the first 4 years on highly active antiretroviral therapy. **HIV Medicine**, v. 12, n. 1, p. 54–60, 2011.

- ROBINSON, F. P.; QUINN, L. T.; RIMMER, J. H. Effects of high-intensity endurance and resistance exercise on HIV metabolic abnormalities: a pilot study. **Biological research for nursing**, v. 8, n. 3, p. 177–185, 2007.
- ROSS, MICHAEL H.; PAWLINA, W. **Histologia: texto e atlas**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- ROUTY, J. P.; CAO, W.; MEHRAJ, V. Overcoming the challenge of diagnosis of early HIV infection: a stepping stone to optimal patient management. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 13, n. 10, p. 1189–1193, 2015.
- RUANE, P. J. et al. Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of ritonavir in healthy volunteers. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n. 2, p. 560–565, 2007.
- SABINO, E. C.; BARRETO, C. C.; SANABANI, S. S. Etiologia e Subtipos do HIV. In: FOCACCIA, R. (Ed.). **Tratado de Infectologia**. 4. ed. São Paulo: Athenereu, 2010. p. 1351.
- SAUMOY, M. et al. Atherogenic properties of lipoproteins in HIV patients starting atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir: A substudy of the ATADAR randomized study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 4, p. 1130–1138, 2014.
- SCHAEFER, L.; SCHAEFER, R. M. Proteoglycans: From structural compounds to signaling molecules. **Cell and Tissue Research**, v. 339, n. 1, p. 237–246, 2010.
- SCULIER, D. et al. Lipohypertrophy and metabolic disorders in HIV patients on antiretroviral therapy: a systematic multidisciplinary clinical approach. **Journal of the International AIDS Society**, v. 17, n. 4 Suppl 3, p. 19559, 2014.
- SEGATTO, A. F. et al. Lipodystrophy in HIV/AIDS patients with different levels of physical activity while on antiretroviral therapy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 420–424, 2011.
- SEVASTIANOVA, K. et al. Adipose tissue inflammation and liver fat in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v. 295, n. 1, p. e85–e91, 2008.
- SHEN, Y. et al. Acute exercise regulates adipogenic gene expression in white adipose tissue. **Biology of Sport**, v. 33, n. 4, p. 381–391, 2016.
- SHIKUMA, C. M. et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipoatrophy. **AIDS**, v. 15, n. 14, p. 1801–9, 2001.
- SILVA, T. et al. Relationship between dietary intake and use of protease inhibitors with anthropometric and biochemical parameters of lipodystrophy in people living with HIV. **Nutricion Hospitalaria**, v. 30, n. 4, p. 935–940, 2014.
- SIMONIK, A. et al. Are you ready? Exploring readiness to engage in exercise among people living with HIV and multimorbidity in Toronto, Canada: a qualitative study. **BMJ open**, v. 6, n. 3, p. e010029, 2016.
- SOARES DA COSTA, D. P. et al. Adhesion of adipose-derived mesenchymal stem cells to glycosaminoglycan surfaces with different protein patterns. **American Chemical Society Applied Materials & Interfaces**, v. 7, n. 18, p. 1–12, 2015.
- SPECKMAN, R. A. et al. Mutational and haplotype analyses of families with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) reveal recurrent missense mutations in the globular C-terminal domain of lamin A/C. **American journal of human genetics**, v. 66, n. 4, p. 1192–1198, 2000.
- SPENCER, M. et al. Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v. 299, n. 6, p. E1016-27, 2010.

- SUN, K. et al. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. **Cell Metabolism**, v. 18, n. 4, p. 470–477, 2013a.
- TAN, B. Variables to Optimize Maximum Strength in Men : A Review. **Training**, v. 13, n. 3, p. 289–304, 1999.
- TEBAS, P. et al. Lipid levels and changes in body fat distribution in treatment-naive, HIV-1-infected adults treated with rilpivirine or efavirenz for 96 weeks in the ECHO and THRIVE trials. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 3, p. 425–434, 2014.
- THE JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS); WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global health sector response to HIV: focus on innovations in Africa: progress report, 2000–2015**. France, 2015, 116p.
- THUPPAL, S. V. et al. Toxicity and clinical outcomes in patients with HIV on zidovudine and tenofovir based regimens: A retrospective cohort study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 109, n. 6, p. 379–385, 2015.
- TRIPURANENI, N. S. et al. Prognostic factors in lactic acidosis syndrome caused by nucleoside reverse transcriptase inhibitors: report of eight cases and review of the literature. **AIDS patient care and STDs**, v. 18, n. 7, p. 379–384, 2004.
- TSAO, Y.-T. et al. Osteocalcin Mediates Biomineralization during Osteogenic Maturation in Human Mesenchymal Stromal Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 1, p. 159, 2017.
- USACH, I.; MELIS, V.; PERIS, J.-E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. **Journal of the International AIDS Society**, v. 16, p. 1–14, 2013a.
- VAN RAMSHORST, M. S. et al. Efavirenz-induced gynecomastia in a prepubertal girl with human immunodeficiency virus infection: a case report. **BioMed Central pediatrics**, v. 13, n. 1, p. 120, 2013.
- VERNOCHET, C. et al. Adipose tissue mitochondrial dysfunction triggers a lipodystrophic syndrome with insulin resistance, hepatosteatosis, and cardiovascular complications. **FASEB Journal**, v. 28, n. 10, p. 4408–4419, 2014.
- VILLARROYA, F.; DOMINGO, P.; GIRALT, M. Lipodystrophy associated with highly active anti-retroviral therapy for HIV infection: The adipocyte as a target of anti-retroviral-induced mitochondrial toxicity. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 26, n. 2, p. 88–93, 2005.
- WANG, B. et al. Brain-derived and glial cell line-derived neurotrophic factor fusion protein immobilization to laminin. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 13, n. 1, p. 178–186, 2017.
- WANG, F.; FLINT, O. P. BMS-986001, an HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitor, does not degrade mitochondrial DNA in long-term primary cultures of cells isolated from human kidney, muscle, and adipose tissue. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 12, p. 6205–6212, 2013.
- WIJK, X. M. VAN; DÖHRMANN, S.; HALLSTRÖM, B. M. Whole-Genome Sequencing of Invasion-Resistant Cells Identifies Laminin $\alpha 2$ as a Host Factor for Bacterial Invasion. **MBio**, v. 8, n. 1, p. 1–11, 2017.
- WOHL, D. A. et al. Simplification to abacavir/lamivudine + atazanavir maintains viral suppression and improves bone and renal biomarkers in ASSURE, a randomized, open label, non-inferiority trial. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. e96187, 2014.
- WONG-STAAL, F.; GALLO, R. C. Human T-lymphotropic retroviruses. **Nature**, v. 313, n. 6003, p. 47–48, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World Health statistics 2014**. Italy, 2014, 178p.

WYNN, T. A. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 3, p. 524–529, 2007.

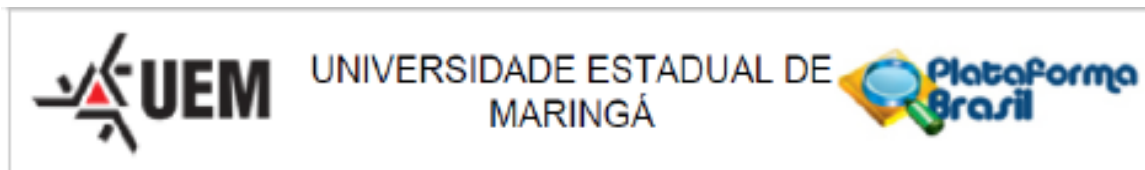
YANG, X. et al. Stoichiometry of Envelope Glycoprotein Trimers in the Entry of Human Immunodeficiency Virus Type 1. **Society**, v. 79, n. 19, p. 12132–12147, 2005.

ZHA, B. S. et al. HIV Protease Inhibitors Disrupt Lipid Metabolism by Activating Endoplasmic Reticulum Stress and Inhibiting Autophagy Activity in Adipocytes. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. 1–16, 2013.

ANEXOS



ANEXO A: Carta de Aceite pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – UEM.



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: 4

CAAE: 30178214.7.1001.0104

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Maringá

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 910.562

Data da Relatoria: 30/11/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo caracterizado como um ensaio clínico aleatório o qual visa verificar o efeito de 16 semanas de treinamento concorrente na composição corporal, variáveis imunológicas e hemodinâmicas em pessoas vivendo com HIV/AIDS

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o efeito de 16 semanas de treinamento concorrente na composição corporal, variáveis imunológicas e hemodinâmicas em pessoas vivendo com HIV/AIDS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Avalia-se que os possíveis riscos a que estarão submetidos os sujeitos da pesquisa serão suportados pelos benefícios apontados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora propõe emenda ao projeto de pesquisa, nos seguintes termos: 1) Inseridos na amostra pessoas não infectadas pelo HIV, para que possam confrontar os resultados obtidos com ambas as populações para verificar quais são os benefícios e, possíveis riscos, que a prática de exercício físico sistematizado possa trazer. (n=150 participantes). 2) Avaliar os efeitos em nível molecular do exercício físico no metabolismo do tecido adiposo, pois diversos efeitos colaterais



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 910.562

associados à terapia antirretroviral (TARV) não são evidentes em níveis séricos. Além disso, é importante sejam elucidados quais são os mecanismos pelos quais o exercício físico pode reverter ou, até mesmo, atenuar os prejuízos causados pela TARV. Sendo assim, os pesquisadores solicitam a utilização da técnica de biópsia do tecido adiposo, técnica que vem sendo utilizada pela comunidade científica em pacientes infectados pelo HIV (FEENEY et al, 2012; HAMMOND et al, 2004; NOLLAN et al, 2003). É importante destacar que nenhum dos estudos apresentou algum contraindicação para a utilização da técnica, não sendo reportado nenhum efeito adverso. Além da metodologia proposta anterior à emenda, os pesquisadores apresentam uma declaração médica do profissional responsável pelos procedimentos da biópsia, declarando ainda conhecer todo o procedimento necessário para tal realização.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos necessários foram anexados no projeto anterior à emenda, sendo apresentado para emenda um novo TCLE contemplando as modificações e a declaração do médico em que declara que será responsável pelo procedimento, além de fornecer assistência, autorizando o uso de sua clínica e afirmando a participação voluntária no estudo.

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 da emenda ao 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 da emenda ao protocolo de pesquisa em tela.

Endereço: Av. Colombo, 5700, UEM-PPG	CEP: 87.020-900
Bairro: Jardim Universitário	
UF: PR Município: MARINGÁ	
Telefone: (44)3011-4444 Fax: (44)3011-4518	E-mail: copep@uem.br

APÊNDICES



APÊNDICE I: Quadros de caracterização das alterações bioquímicas causadas pela TARV durante o uso prolongado da terapia.

Quadro 1. Características dos principais efeitos adversos e parâmetros bioquímicos dos Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTRs) dos estudos incluídos na revisão sistemática (n=7).

Autores	Tipo de estudo	Amostra	Medicação	Tempo	Principal Efeito Adverso	Parâmetros Bioquímicos
INTRs (n=7)						
Nolan et al. (2003)	Estudo de Coorte	37 adultos	Zidovudina (n=9); Estavudina (n=12)	Entre 4 e 61 meses	Redução no mtDNA in vivo.	-
Shikuma et al (2001)	Estudo de Coorte	27 adultos	Contendo INTRs na terapia	Mais de 6 meses	Mudanças no DNA mitocondrial de pacientes lipodistróficos.	Colesterol total e triglicérides sem modificações.
Thuppal et al. (2015)	Estudo Retrospectivo	221 adultos	Zidovudina (150mg) + Lamivudina (200mg) + Nevirapina (300mg); Tenofovir (300mg) + Emtricitabina (200mg) + Efavirenz (600mg)	7 anos	Reações adversas as drogas (n=78)	Anemia em pacientes no regime da zidovudina (n=37, 47%) e mudança no regime (n=26, 53%); acidose láctica para o regime com Estavudina (n=3, 4%) e requerendo mudança de regime (n=3, 6%).
Laurent et al. (2011)	Estudo de Coorte Observacional	151 adultos	Didanosina ou Zidovudina (+ Lamivudina + Efavirenz ou Nevirapina)	3 anos e 8 meses	Efeitos adversos (n=5) ou falhas virológicas (n=10).	Didanosina apresentou menor nível de hemoglobinas.

Parkes-Ratanski et al. (2016)	Placebo Duplo Cego	855 pacientes elegidos	Estavudina + Lamivudina; Zidovudina + Lamivudina; Tenofovir + Emtricitabina (ou + Nevirapina ou Efavirenz)	Primeiras 48 semanas	Grau de anemia dos pacientes	Nível de hemoglobina médio sem alteração e percentual de anemia Grau 4 apenas Estavudina (0,5%)
Martinez et al (2013)	Multicêntrico	197 pacientes	Tenofovir + Emtricitabina; Abacavir + Lamivudina (+ Raltegravir)	48 semanas	Falha no tratamento (ABC/LAM n=7; TEN/EMT n=20)	Aumentado os níveis de triglicerídeos, colesterol total e HDL (Abacavir/Lamivudina)
Podzamczewski (2014)	Multicêntrico	183 pacientes (42 virgens de tratamento e 141 experenciados)	Abacavir (600mg) + Lamivudina (300mg) + Darunavir (900 e 800mg) + Ritonavir (100mg)	48 semanas	19 pacientes descontinuaram o estudo por relatar um ou mais efeitos adversos	Aumento no colesterol total, LDL, Triglicerídeos e redução no HDL e taxa HDL/colesterol total; não encontradas mudanças lipídicas nos pacientes experenciados.

Quadro 2. Características dos principais efeitos adversos e parâmetros bioquímicos dos Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTRs) dos estudos incluídos na revisão sistemática (n=3).

Autores	Tipo de estudo	Amostra	Medicação	Tempo	Principal Efeito Adverso	Parâmetros Bioquímicos
INNTRs (n=3)						
Arpadi et al (2013)	Estudo transversal	156 crianças vivendo com HIV	Lopinavir + Ritonavir (230mg/m ²) + Lamivudina (4mg/kg) + Estavudina (1mg/kg); Nevirapina (120 e 200mg/m ²) + Lamivudina + Estavudina	5 anos	14,4% desistiram do tratamento e 2,6% mudaram de tratamento por alguma eventualidade	O grupo Ritonavir/Lopinavir apresentou aumento no colesterol total, LDL, triglicerídeos comparado ao grupo Nevirapina
Van Ramshorst et al (2013)	Estudo de Caso	1 criança vivendo com HIV	Abacavir + Lamivudina + Efavirenz	4 meses de terapia	Surgimento de ginecomastia	-
Tebas et al (2014)	Multicêntrico	686 e 682 adultos vivendo com HIV	Rilpirivina + Efavirenz (+2 INNTRs)	96 semanas	4 pacientes com dislipidemia grau 3-4 abandonaram o protocolo	RPV resultou em mudanças em relação ao momento basal para colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos. O EFV resultou em aumentos significativamente maiores comparado ao RPV em todas as variáveis.

Quadro 3. Características dos principais efeitos adversos e parâmetros bioquímicos dos Inibidores de Protease (IPs) dos estudos incluídos na revisão sistemática (n=8).

Autores	Tipo de estudo	Amostra	Medicação	Tempo	Principal Efeito Adverso	Parâmetros Bioquímicos
IP s (n=8)						
Dragsted et al (2003)	Estudo de Coorte Multicêntrico	306 pacientes adultos	Indinavir (800mg) + Ritonavir (100mg); Saquinavir (1000mg) + Ritonavir (100mg)	48 semanas	27% em IDV/RTV e 25% SQV/RTV desistiram do tratamento por falha virológica	Significante aumento nos níveis lipídicos de colesterol total, LDL e triglicerídeos para IDV/RTV comparado SQV/RTV.
Konopnicki et al (2005)	Estudo piloto preliminar	107 pacientes adultos	Indinavir (800mg) + Ritonavir (100mg); Indinavir (400mg) + Ritonavir (100mg)	60 semanas	Efeitos adversos relatados a droga foram de 61% para o grupo de dosagem maior e 20% para o de dosagem menor	Aumento no colesterol total de 19,1% e 24% e para triglicerídeos de 19,7% e 10% para a dosagem de 800mg e 400 mg respectivamente.

Cooper et al (2016)	Multicêntrico	558 pacientes adultos	Tipranavir (500mg) + Ritonavir (100mg); Tipranavir (500mg) + Ritonavir (200mg); Lopinavir (400mg) + Ritonavir (200mg)	48 semanas	9,1% dos pacientes apresentaram algum efeito adverso da medicação descontinuaram o tratamento, sendo o mais frequente efeitos gastrointestinais.	Dos pacientes analisados com anormalidades grau 3-4 para colesterol foram 6%, 7%, 2,7% e triglicérides foram 7,6%, 4,8% e 5,5% para os grupos TRP/RTV (500/100mg), TRP/RTV (500/200mg) e LPV/RTV (400/100mg).
Saumoy et al (2014)	Multicêntrico	86 pacientes adultos	Darunavir (800mg) + Ritonavir (100mg) + Tenofovir (245mg) + Emtricitabina (200mg); Atazanavir (300mg) + Ritonavir (100mg) + Tenofovir (245mg) + Emtricitabina (200mg)	48 semanas	Nove pacientes descontinuaram o estudo e um apresentou sarcoma de Kaposi.	Após o tratamento foram observados aumento no colesterol total e HDL de ambos os grupos, aumento no LDL apenas do grupo Darunavir/Ritonavir e aumento na APO-A I no grupo Atazanavir/Ritonavir.
Gervasoni et al (2015)	Estudo Retrospectivo	240 pacientes Adultos	Atazanavir (300mg) + Ritonavir (100mg); Atazanavir (400mg)	Pelo menos 3 meses de Atazanavir	11 pacientes apresentaram nefrolitíase e 7 apresentaram hiperbilirubinemia grau 4	Correlação entre a concentração de Atazanavir plasmática e o aumento na concentração lipídica.

Resino et al (2006)	Multicêntrico	42 crianças vivendo com HIV	Uso contínuo de Nefilnavir	Mínimo 6 meses e máximo 71,3 meses	Efeitos adversos (4), diarreia (2) e Erupções cutâneas (1) e hipercolesterolemia (1).	-
Bryson et al (2008)	Multicêntrico	33 mulheres gestantes	Nefilnavir (750mg) + Zidovudina (300mg) + Lamivudina (150mg); Nelfinavir (1250mg) + Zidovudina (300mg)	Até 12 semanas pós-parto	Uma interrupção eletiva da gestação, uma falência fetal por complicações obstétricas e uma morte neonatal por sepse.	Hipoglicemia grau 2, na segunda e quarta semanas antes do parto, hemoglobinas grau 3 durante todo o período e grau 4 no período pós-parto foram relatados.
Ruane et al (2007)	Estudo Transversal	41 pacientes adultos	Fosamprenavir (1400mg) + Ritonavir (100mg); Fosamprenavir (1400mg) + Ritonavir (200mg)	14 dias	88% dos participantes apresentaram pelo menos um efeito adverso retratado, dores de cabeça, náuseas e parestesia foram os mais reportados.	Aumento no colesterol total, LDL, Triglicérides e redução no HDL foram observados em todos os grupos, entretanto um menor aumento foi verificado para os triglicérides no grupo de menor concentração de RTV (100mg).

Quadro 4. Características dos principais efeitos adversos e parâmetros bioquímicos dos demais classes de medicamentos dos estudos incluídos na revisão sistemática (n=3).

Autores	Tipo de estudo	Amostra	Medicação	Tempo	Principal Efeito Adverso	Parâmetros Bioquímicos
Demais Medicamentos (n=3)						
Carsenti-Dellamonic a et al (2011)	Estudo Longitudinal	80 pacientes homens	Enfurvitide (180mg) + 2 a 4 drogas (sendo 2 INTRs e 1 IP)	48 semanas	3 pacientes apresentaram falha virológica e um reações cutâneas que os retiraram só tratamento.	Redução nas citocinas MIP-1 α 1 β , IP-10 e IL-12.
Cooper et al (2014)	Multicêntrico	895 pacientes adultos	Maraviroc (300mg) + Zidovudina (300mg) + Lamivudina (150mg); Efavirenz (600mg) + Zidovudina (300mg) + Lamivudina (150mg)	96 semanas	95,3% dos pacientes do grupo Maraviroc e 96,1% do grupo Efavirenz apresentaram algum efeito adverso durante o estudo.	A incidência de adversidade de grau 3 e 4 para o aumento na proteína ALT foi de 2,2% no maraviroc e 1,4% no efavirenz.
Domingo et al (2014)	Estudo Observacional	42 pacientes adultos com lipodistrofia	Substituição da Estavudina para Raltegravir	48 semanas	Redução do quadro lipodistrófico (aumento na massa de gordura das pernas e tronco).	Não houve melhora nos parâmetros plasmáticos lipidêmicos.

