



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ROBERTO POTON MARTINS

**EFEITOS DOS TREINAMENTOS RESISTIDO E AERÓBIO EM
PACIENTES INFECTADOS PELO HIV:
UM ESTUDO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-
ANALISES**

Londrina
2018

ROBERTO POTON MARTINS

**EFEITOS DOS TREINAMENTOS RESISTIDO E AERÓBIO EM
PACIENTES INFECTADOS PELO HIV:
UM ESTUDO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-
ANALISES**

Tese de doutorado apresentada ao Departamento de Educação Física e Esporte (CEFE) da Universidade Estadual de Londrina, como requisito ao Doutorado em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito

Londrina
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

MARTINS, ROBERTO POTON.

EFEITOS DOS TREINAMENTOS RESISTIDO E AERÓBIO EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV: UM ESTUDO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANALISES / ROBERTO POTON MARTINS. - Londrina, 2018.
86 f. : il.

Orientador: Marcos Doederlein Polito.

Coorientador: PAULO DE TARSO VERAS FARINATTI.

Tese (Doutorado em Educação Física) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esportes, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2018.
Inclui bibliografia.

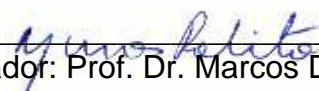
1. SISTEMA IMUNOLÓGICO - Tese. 2. HIV - Tese. 3. TREINAMENTO AERÓBIO - Tese. 4. TREINAMENTO RESISTIDO - Tese. I. Doederlein Polito, Marcos . II. DE TARSO VERAS FARINATTI, PAULO. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esportes. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. IV. Título.

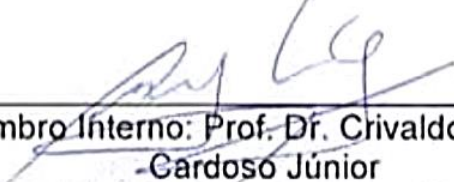
ROBERTO POTON MARTINS

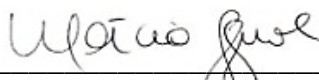
**EFEITOS DOS TREINAMENTOS RESISTIDO E AERÓBIO EM
PACIENTES INFECTADOS PELO HIV:
UM ESTUDO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANALISES**

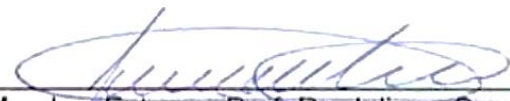
Tese de doutorado apresentada ao Departamento de Educação Física e Esporte (CEFE) da Universidade Estadual de Londrina, como requisito ao Doutorado em Educação Física.

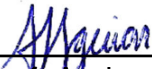
BANCA EXAMINADORA


Orientador: Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito
Universidade Estadual de Londrina - UEL


Membro Interno: Prof. Dr. Crivaldo Gomes
-Cardoso Júnior
Universidade Estadual de Londrina - UEL


Profa. Márcia Greguol
Universidade Estadual de Londrina - UEL


Membro Externo: Prof. Dr. Juliano Casonatto
Universidade Norte do Paraná - UNOPAR


Prof. Andreo Fernando Aguiar
Universidade do Norte do Paraná - UNOPAR

Londrina, 11 de setembro de 2018.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus pela saúde e fortalecimento contínuo da fé;

Agradeço aos meus Pais, Manoel Paton e Zilda da Silva Martins por todo amor, educação e cultivo dos meus sonhos;

Agradeço aos meus Sogros, Edson Prado e Maria de Lourdes Prado por todo amor, experiências compartilhadas e reconhecimento;

Agradeço à minha mulher, amor da minha vida, Dr^a. Emily Prado por sua personalidade marcante e encantadora de mulher guerreira que serviu como referência, além de, todo amor, cumplicidade, paciência e apoio que foram fundamentais ao longo de toda essa jornada e que sempre serão nesta vida;

Agradeço à minha referência como Docente, Professor Marcos D. Polito, por toda orientação ao longo dos anos, paciência, contribuições nos trabalhos publicados e por não ter medido esforços para que esse momento se concretizasse;

Agradeço aos Membros da Banca Avaliadora, que se dispuseram em compartilhar seus conhecimentos, revisar e contribuir significativamente para a maior qualidade deste trabalho;

Agradeço a todos amigos que contribuíram diretamente ou indiretamente com esse trabalho;

E por fim, não menos importante, agradeço aos meus ex-alunos, por terem contribuído diariamente com o aperfeiçoamento da minha prática Docente.

*“Se não puder voar, corra. Se não puder correr, ande. Se não puder andar, rasteje,
mas continue em frente de qualquer jeito”*

Martin Luther King

MARTINS, Roberto Poton. **Efeitos dos treinamentos resistido e aeróbio em pacientes infectados pelo HIV**: um estudo de revisões sistemáticas e meta-análises. 2018. 86 f. Tese (Doutorado em Educação Física) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2018.

RESUMO

Introdução: Diversos estudos têm reportado aumento na força muscular, melhora da função imune, metabólica e da aptidão física em pacientes soropositivo para o HIV (HIV+) com o treinamento aeróbio e de força. Contudo, potenciais moduladores desses desfechos ainda são desconhecidos. **Objetivo:** Investigar de forma sistematizada na literatura estudos randomizados e controlados que tenham abordado o treinamento aeróbio (TA) e treinamento de força (TF) em pacientes HIV+, aplicar o modelo meta-analítico para verificar a consistência dos resultados encontrados, e analisar a influência de variáveis moderadoras sobre a força/massa muscular, função imunológica, cardiorrespiratória e parâmetros metabólicos desses pacientes. **Métodos:** A tese foi composta por dois estudos de revisão sistemática com meta-análise de acordo com os padrões do Relatório de Itens Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA). O primeiro estudo refere-se aos efeitos do TR sobre a força/massa muscular e número de células CD4 em pacientes HIV+, enquanto o segundo estudo foi referente aos efeitos do TA sobre parâmetros cardiorrespiratórios, imunológicos e metabólicos. As buscas foram realizadas nas bases de dados *PubMed*, *ISI Web of Knowledge*, *SportDiscus*, *Scopus* e *Scielo* para o primeiro estudo, e nas bases *PubMed*, *ISI Web of Knowledge*, *SportDiscus*, *Lilacs*, *Science Direct* e *Scielo* para o segundo estudo, sem filtro de idioma e data. As meta-análises do primeiro e segundo estudo foram realizadas com base no tamanho de efeito (*g*) de cada estudo, definido como a diferença média padronizada e corrigida pelo viés de Hedges. No primeiro estudo, os ensaios incluídos tiveram a qualidade avaliada pela escala Pedro, enquanto no segundo estudo foi utilizada a escala TESTEX. **Resultados:** O estudo referente aos efeitos do TR em pacientes HIV+ reportou aumento da força muscular (~35.5%, $p<0.01$) e aumento do número de células CD4 (~26.1%, $p=0.003$) em relação ao controle. Além disso, a meta-regressão seguida por análise de subgrupos mostrou maiores alterações na força muscular com o maior tempo de treinamento (24 semanas; 49.3%) melhor qualidade dos estudos investigados (38.3%) e maior tempo de TARV (12 meses; 59.7%). Já o estudo referente aos efeitos do TA, foram detectados ganhos no $VO_{2MÁX}$ (~13,1%; $p<0,001$), aumento na contagem de células CD4 (~8,7%; $p<0,001$), nenhuma alteração dos triglicerídeos ($p=0,10$) ou colesterol HDL ($p=0,26$). **Conclusão:** O TR é capaz de melhorar a força muscular e o número de células CD4 em pacientes HIV+ independente da combinação de volume e intensidade do exercício, mas não a massa magra, enquanto o TA é capaz de promover maior magnitude de melhora do $VO_{2máx}$ nas semanas iniciais de treinamento e maior aumento do número de células CD4 em pessoas que apresentem melhor condição imune prévia ao treinamento; e que variáveis do treinamento e da característica da amostra devem ser consideradas como potenciais moduladores desses resultados.

Palavras-chave: Educação física. AIDS (Doença) - Pacientes.

MARTINS, Roberto Poton. **Effects of resistance and aerobic training in HIV-infected patients**: a systematic review and meta-analysis study. 2018. 86 p. Thesis (Doctorate in Physical Education) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2018.

ABSTRACT

Introduction: Several studies have reported increased muscle strength, improved immune function, metabolic and physical fitness in HIV + patients with aerobic and resistance training. However, potential modulators of these outcomes are still unknown. **Objective:** To systematically investigate randomized controlled trials that have addressed aerobic training (AT) and resistance training (RT) in HIV+ patients, to apply the meta-analytical model to verify the consistency of the results found, and to analyze the influence of moderating variables on muscle strength / mass, immune function, cardiorespiratory function, and metabolic parameters of these patients. **Methods:** The thesis was composed of two systematic review studies with meta-analysis according to the Standards of Preferential Items for Systematic Reviews and Meta-analyzes (PRISMA). The first study refers to the effects of RT on muscle strength / mass and number of CD4+ cells in HIV+ patients, while the second study related to the effects of AT on cardiorespiratory, immunological and metabolic parameters. PubMed, ISD Web of Knowledge, SportDiscus, Lilacs, Science Direct, and Scielo for the second study, without a filter, were searched in the PubMed, ISI Web of Knowledge, SportDiscus, Scopus and Scielo databases for the first study. language and date. The meta-analyzes of the first and second studies were performed based on the effect size (g) of each study, defined as the mean standardized difference and corrected for the Hedges bias. In the first study, the included trials had quality assessed by the Pedro scale, while in the second study the TESTEX scale was used. **Results:** The study concerning the effects of RT on HIV+ patients reported an increase in muscle strength (~ 35.5%, $p < 0.01$) and an increase in the number of CD4 cells (~ 26.1%, $p = 0.003$) in relation to control. In addition, meta-regression followed by subgroup analysis showed greater changes in muscle strength with the longer training time (24 weeks, 49.3%), better quality of the investigated studies (38.3%) and longer ART (12 months; 59.7%). In the study on the effects of AT, gains were detected in VO_{2max} (~ 13.1%, $p < 0.001$), increase in CD4 cell count (~ 8.7%, $p < 0.001$), no changes in triglycerides ($p < 0.001$) were detected in the study. = 0.10) or HDL cholesterol ($p = 0.26$). **Conclusions:** RT is able to improve muscle strength and number of CD4+ cells in HIV+ patients regardless of the combination of volume and intensity of exercise, while AT is able to promote greater magnitude of improvement of VO_{2max} in the initial weeks of training and greater increase in the number of CD4 cells in people who have a better immune condition prior to training; and that training and sample characteristics should be considered as potential modulators of these results.

Key words: Physical education. AIDS (Disease) - Patients.

LISTA DE FIGURAS

ESTUDO 1

- Figura 1-** Diagrama de fluxo para inclusão dos estudos na presente revisão sistemática e meta-análise23
- Figura 2-** Tamanho de efeito dos ensaios relacionados à força muscular.....29
- Figura 3-** Tamanho de efeito dos ensaios relacionados à massa magra29
- Figura 4-** Tamanho de efeito dos ensaios relacionados à contagem de células CD4.....29
- Figura 5-** Tamanho de efeito dos ensaios relacionados à massa magra sem grupo controle.....29

ESTUDO 2

- Figura 1-** Diagrama de fluxo para inclusão dos estudos na presente revisão sistemática e meta-análise43
- Figura 2-** Tamanho de efeito dos ensaios relacionados ao $VO_{2máx}$ 48
- Figura 3 -** Tamanho de efeito dos ensaios relacionados ao número de células CD4.....48
- Figura 4-** Tamanho de efeito dos ensaios relacionados ao perfil metabólico (HDL)49
- Figura 5 -** Tamanho de efeito dos ensaios relacionados ao perfil metabólico (Triglicérides)49
- Figura 6 -** Tamanho de efeito dos ensaios relacionados ao peso corporal49
- Figura 7-** Gráfico de funil do erro padrão por Hedges ($VO_{2máx}$)52
- Figura 8 -** Gráfico de funil do erro padrão por Hedges (células CD4).....53
- Figura 9 -** Análise sensitiva com remoção de estudos sobre os tamanhos de efeitos dos ensaios relacionados ao $VO_{2máx}$ 53
- Figura 10-** Análise sensitiva com remoção de estudos sobre os tamanhos de efeitos dos ensaios relacionados a CD454

LISTA DE TABELAS

ESTUDO 1

Tabela 1-	Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.....	25
Tabela 2-	Qualidade dos estudos avaliados pela escala de PEDro.....	27
Tabela 3-	Análise de meta-regressão da relação entre o treinamento resistido e a força muscular	30
Tabela 4-	Análise de subgrupos para os efeitos do TR sob a força muscular utilizando um modelo de efeito randômico	31

ESTUDO 2

Tabela 1 -	Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.....	44
Tabela 2 -	Qualidade dos estudos avaliados pela escala TESTEX.....	46
Tabela 3 -	Análise da meta-regressão mista da relação entre o treinamento aeróbio e a aptidão aeróbia.....	50
Tabela 4-	Análise de subgrupos para os efeitos do TA sob a aptidão aeróbia	51
Tabela 5 -	Análise da meta-regressão com modelo fixo da relação entre o treinamento aeróbio e número de células CD4	51

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

TARV	Terapia antirretroviral
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HIV+	Pessoa soropositivo para o hiv
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
TA	Treinamento aeróbio
TR	Treinamento resistido
FIIT	Frequência, intensidade, tempo, tipo
1-RM	Uma repetição máxima
Kg	Quilogramas
<i>g</i>	Tamanho de efeito
DP	Desvio padrão
EP	Erro padrão
IC	Intervalo de confiança
N	Número
X	Sinal de multiplicação
FCres	Frequência cardíaca de reserva
IL-1	Interleucina
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
FCmáx	Frequência cardíaca máxima
VO _{2máx}	Consumo máximo de oxigênio
m	Metros
IMC	Índice de massa corporal
cm	Centímetros
mm ³	Milímetros cúbicos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
3	ESTUDO 1.....	16
3.1	Introdução	17
3.2	Métodos	19
3.3	Resultados	24
3.4	Discussão.....	31
4	ESTUDO 2.....	38
4.1	Introdução	38
4.2	Métodos	39
4.3	Resultados	42
4.4	Discussão.....	55
4.5	Conclusão	60
5	Considerações finais.....	61
6	Referências	63
	APÊNDICE I.....	77
	APÊNDICE II.....	87

1 INTRODUÇÃO

Desde de 1981 quando foi descoberto o primeiro caso de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) até o ano de 2016, estima-se que cerca de 76.1 milhões [65.2 milhões –88.0 milhões] de pessoas também tenham se infectado pelo vírus e que cerca de 35.0 milhões [28.9 milhões –41.5 milhões] de pessoas morreram por doenças relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (*AIDS*)¹. Dentre as principais causas de mortes, alterações fisiológicas como a supressão do sistema imunológico, aparecimento de doenças oportunistas como a tuberculose, perda progressiva de peso, lipodistrofia e o maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares tem sido fortemente reportados na literatura^{2,3}.

Acredita-se, que um dos principais fatores que contribuíram e que contribuem até os dias de hoje para o aumento no risco de transmissão do vírus é o número de partículas virais por *ml* de plasma sanguíneo, o qual tende a se apresentar elevado nas primeiras seis semanas após a infecção (~100.000 cópias/ml). Um dos processos responsáveis por esse aumento exorbitante no número de partículas virais decorre do paradoxo de maior ativação imunológica na infecção pelo HIV, pois o principal alvo para ativação do HIV são as células imunológicas denominadas de linfócitos T CD4 que acabam tendo sua produção reduzida e destruição aumentada na medida que tentam erradicar o agente invasor³.

Em contrapartida, globalmente a terapia antirretroviral (TARV) utilizada como tratamento farmacológico em pacientes soropositivo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV+) é reconhecida por reduzir o número de mortes relacionadas à *AIDS*⁴. Atualmente, existem cerca de 25 medicamentos licenciados que bloqueiam a replicação do vírus em diferentes etapas, desde sua fusão às células que apresentem receptores CD4, até mesmo na ação de proteínas virais específicas que acompanham a partícula do HIV. Contudo, a recuperação de linfócitos T CD4 a partir da TARV é variável entre diferentes indivíduos³.

Por outro lado, embora a TARV seja capaz de promover maior sobrevida nesses pacientes HIV+ pelo controle da replicação do vírus e da recuperação ainda que variável do sistema imunológico, a exposição crônica ao tratamento tem gerado consequências indesejáveis à saúde, como dislipidemias^{5,6}, doenças cardiovasculares^{7,8,9}, redução da densidade mineral óssea^{8,10,11} e lipodistrofia^{5,8}.

Assim, na tentativa de melhorar ou normalizar o estado de saúde diante dos efeitos da TARV, pacientes HIV+ tem aderido a tratamentos alternativos, como uso de medicamentos homeopáticos, meditação, ioga, acupuntura, massagens e treinamento físico¹². Contudo, vale ressaltar que a falta de conhecimento sobre os efeitos da interação entre os antirretrovirais e as substâncias homeopáticas pode ser desastroso para saúde^{12,13} e que o treinamento físico deve seguir um protocolo padronizado e específico, respeitando a condição clínica do paciente¹³. Sobre esse último aspecto, dentre as numerosas modalidades de exercício disponíveis, o treinamento aeróbio (TA) e o treinamento resistido (TR) tem se destacado por alguns resultados satisfatórios à saúde, como melhorias na função cardiovascular, respiratória, metabólica, imunológica e musculoesquelética^{14,15,16,17}.

Entretanto, apesar de o TA e o TR serem recomendados como uma estratégia coadjuvante no tratamento de pacientes HIV+ por seus benefícios a longo prazo, a variação entre os delineamentos metodológicos, e a variação entre o tamanho e as características das amostras frequentemente observada nos estudos^{14,18,19} despertam questionamentos sobre a qualidade dos resultados encontrados e a existência de possíveis vieses de publicação.

Com isso, estudos de revisão sistemática e de meta-análise se mostram como importantes modelos de investigação capazes de preencher tais lacunas, por suas características de sintetizar e comparar resultados de estudos com diferentes metodologias. Mais ainda, a aplicação do modelo meta-analítico sobre a consistência dos resultados individuais e/ou em conjunto, somados à verificação de influência de possíveis variáveis moderadoras, permitem maior objetividade sobre as conclusões de um determinado desfecho^{20,21}.

Nesse sentido, encontramos na literatura apenas um estudo de revisão sistemática²² e dois de meta-análise^{23,24} que investigaram os efeitos do TA e TR sobre parâmetros cardiorrespiratórios, antropométricos, de força e imunológicos. Os resultados desses estudos^{22,23,24}, apontaram que o TR, realizado de forma isolada ou combinado ao TA, tende a melhorar o condicionamento cardiorrespiratório, força muscular, composição corporal e qualidade de vida em pacientes HIV+. Porém, a análise dos efeitos de algumas potenciais variáveis moderadoras não foi conduzida, como: tempo de TARV, qualidade dos estudos, características da amostra (sexo, idade, estado imunológico [CD4], carga viral, força/massa muscular inicial, VO_{2máx}

inicial) e variáveis do TR e TA (tempo de intervenção, tempo de exercício, frequência semanal, volume e intensidade).

Desse modo, a literatura vigente ainda carece de informações conclusivas a respeito da influência dessas variáveis moderadoras sobre a magnitude dos resultados de força/massa muscular, função imunológica e cardiorrespiratória de pacientes HIV+. Tais informações, poderiam ser úteis para otimização de procedimentos metodológicos adotados em investigações individuais e para o desenvolvimento de protocolos ideais de treinamento físico em pacientes HIV+ aos profissionais envolvidos com a prescrição do exercício.

2 OBJETIVOS

A presente tese teve como objetivo investigar de forma sistematizada estudos randomizados e controlados que abordaram o TA e TR em pacientes HIV+, e aplicar o modelo meta-analítico para verificar a consistência dos resultados encontrados, bem como analisar a influência de variáveis moderadoras sobre a força/massa muscular, função imunológica e cardiorrespiratória e parâmetros metabólicos desses pacientes. Para contemplar o objetivo proposto, a presente tese foi composta por dois estudos independentes de revisão sistemática com meta-análise. O primeiro estudo* foi intitulado “Efeitos dos treinamentos resistido em pacientes infectados pelo HIV: uma meta-análise de estudos controlados e randomizados”. Este estudo teve como objetivos: (a) determinar os efeitos do treinamento resistido realizado de forma isolada ou combinada ao treinamento aeróbico sobre a força muscular, massa magra e marcadores de função imunológica; e (b) identificar padrões moderadores de características do treinamento resistido sobre os parâmetros supracitados.

O segundo estudo foi intitulado como “Efeitos do treinamento aeróbico em pessoas infectadas pelo HIV: uma meta-análise de estudos controlados e randomizados”. Objetivos: (a) determinar os efeitos do treinamento aeróbico realizado de forma contínua ou intermitente sobre parâmetros cardiorrespiratórios, antropométricos, metabólicos e imunológicos; (b) identificar padrões moderadores de variáveis do treinamento aeróbico (frequência, intensidade, tempo, tipo ou FITT); e (c) identificar padrões moderadores de características dos pacientes HIV+ (sexo, idade, estado imunológico [CD4], carga viral, força/massa muscular inicial, $VO_{2máx}$ inicial) sobre os parâmetros supracitados.

APÊNDICE I* Estudo publicado. Ver referência completa em Poton *et al.* *Effects of resistance training in HIV-infected patients: A meta-analysis of randomized controlled trials.* J Sports Sci. 2017; 35(24):2380-2389.

3 ESTUDO 1

Efeitos do treinamento resistido em pacientes infectados pelo HIV: uma meta-análise de estudos controlados e randomizados.

Resumo

Os efeitos relativos do treinamento resistido (TR) sobre a força muscular e a função imune entre os pacientes infectados pelo HIV são incertos. O objetivo do presente estudo foi realizar uma meta-análise para determinar os efeitos do TR sobre a força muscular, massa muscular e contagem de células CD4 e identificar potenciais moderadores desses resultados em pacientes infectados pelo HIV. As meta-análises foram aplicadas usando o modelo de efeitos aleatórios ou fixos, dependendo da heterogeneidade dos tamanhos de efeito, complementados com o fator de correção de Hedge. Treze ensaios foram meta-analisados. Em geral, o TR aumentou a força muscular (35,5%, $p < 0,01$) e a contagem de células CD4 (26,1%, $p = 0,003$) versus controle ($p < 0,03$), mas não a massa muscular ($p = 0,051$). A meta-regressão seguida pela análise de moderadores do subgrupo mostrou que os ganhos na força muscular seguiram um padrão de dose resposta com maior aumento detectado entre os ensaios com maior duração (24 semanas, 49,3%) do que as intervenções mais curtas (<12 semanas, 39%), maior qualidade (PEDro = 6; 38,3%), do que a qualidade inferior (PEDro = 5; 28,1%) e mais longa (12 meses, 59,7%) do que o tempo menor em TARV (<6 meses, 37,1%), ($p < 0,01$). O TR parece ser eficaz para melhorar a força muscular (~35,5%) e a contagem de células CD4 (~26,1%), mas não a massa muscular de pacientes infectados pelo HIV. Os efeitos sobre a força foram maiores nos estudos com maior qualidade e entre os ensaios com TR e TARV mais longas.

Palavras-chave: Exercício, AIDS, revisão sistemática, aptidão muscular, função imune

3.1 Introdução

O exercício físico regular é importante para pacientes que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV+), particularmente sob terapia medicamentosa antirretroviral (TARV)^{2,25,26,27,28}. Isso se justifica não somente pelos efeitos sobre fatores de risco para doenças cardiovasculares e^{14,16,29}, mas também pela contribuição com a manutenção da aptidão física e funcional e, talvez, preservação da função imunológica^{16,17,30,31}. Entre as modalidades de exercícios recomendadas para pacientes HIV+, o treinamento resistido (TR) (isolado ou associado com o treinamento aeróbio (treinamento concorrente)) tem se destacado por aumentar a força muscular e melhorar a composição corporal³². Além disso, o treinamento com o exercício deve respeitar as condições clínicas do paciente e seguir uma prescrição apropriada^{13,33}.

Apesar do fato dos efeitos favoráveis do TR em pacientes HIV+ serem conhecidos, ainda não há consenso em relação as respostas relativas à resultados específicos. Por exemplo, alguns estudos têm demonstrado aumentos na massa e força muscular^{31,34,35}, enquanto outros encontraram aumentos apenas na força^{36,37}. Além disso, os resultados relativos aos efeitos sobre a função imunológica são conflitantes - a contagem de células CD4 tem sido reportada por permanecer estável³⁵ ou aumentar³¹ em função do TR.

Diversos fatores devem ser considerados para a discrepância nos dados de pesquisa disponíveis, entre as quais estão as características clínicas das amostras e a variação nos protocolos de treinamento. Por esta razão, pouco se sabe sobre a contribuição relativa do volume e intensidade do TR para produzir ganhos na massa muscular ou força, bem como na função imune.

A meta-análise é reconhecida como uma estratégia para identificar como um determinado resultado é influenciado por diferentes variáveis de treinamento. A abordagem meta-analítica permite examinar os resultados combinados de estudos prévios, a fim de comparar os efeitos de diferentes variáveis sobre os resultados selecionados. Além disso, como é conduzido com rigorosos critérios de seleção, extração de dados e análise de possíveis fontes de viés e qualidade dos estudos, as meta-análises podem identificar potenciais moderadores desses efeitos. No caso do

TR projetado para pacientes HIV+, essa abordagem permitiria avaliar o papel relativo das variáveis de treinamento (frequência, intensidade, tempo, tipo ou FITT) sobre alterações na força, massa muscular e função imune. Evidentemente, essa informação seria útil para otimizar os efeitos das intervenções de treinamento para este grupo.

No entanto, nós encontramos duas revisões sistemáticas seguidas de meta-análise^{26,38} sobre os efeitos do TR em pacientes HIV+, com foco sobre função imune/ carga viral, aptidão cardiopulmonar, força, massa e composição corporal e efeitos do TR combinado ao treinamento aeróbico sobre o consumo máximo de oxigênio, força muscular e qualidade de vida respectivamente. Foi afirmado que o TR realizado isoladamente ou associado ao exercício aeróbio seria capaz de aumentar a massa corporal e a força muscular e melhorar a composição corporal e alguns domínios relacionados de qualidade de vida (estado de saúde, energia/vitalidade e função física) em pacientes HIV+. Entretanto, análises de potenciais efeitos moderadores de variáveis do treinamento, (tempo de intervenção, número de exercícios, número de séries e repetições, intensidade, intervalo de recuperação, progressão no treinamento, etc.) não tem sido realizada.

Em resumo, há uma carência de estudos meta-analíticos que investigaram se as variáveis do TR podem ser moderadoras de alterações na força/massa muscular e função imune de pacientes HIV+. Para abordar essa lacuna na literatura, a presente meta-análise teve dois objetivos: (1) determinar os efeitos do TR realizado de forma isolada ou em treinamento concorrente sobre a força muscular, massa magra corporal e marcadores de função imunológica em pacientes HIV+; (2) e identificar padrões moderadores de características relacionadas ao TR sobre esses efeitos.

3.2 Métodos

Esta meta-análise foi conduzida consistentemente de acordo com os padrões do Relatório de Itens Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA)³⁹.

Estratégia de busca e seleção de critérios

Foram incluídos nesta meta-análise estudos controlados e randomizados que verificaram os efeitos do TR realizado de maneira isolada ou combinado ao treinamento aeróbico (treinamento concorrente) sobre a força muscular e massa muscular magra de pacientes HIV+. A busca pelas referências foi conduzida nas bases de dados *PubMed*, *ISI Web of Knowledge*, *SportDiscus*, *Scopus* and *Scielo*, sem filtro para data inicial até junho de 2016. A estratégia de busca foi realizada combinando os seguintes termos: TR, treinamento de força, levantamento de peso, exercício resistido, HIV, síndrome da imunodeficiência adquirida, *AIDS*, vírus da imunodeficiência humana. Não foi aplicado filtro em relação ao idioma.

Os seguintes critérios foram considerados para inclusão dos estudos na meta-análise: (1) Artigos em humanos; (2) Artigos com resultados provenientes de medidas da força e/ou massa muscular; (3) itens que apresentaram valores que possibilitaram o cálculo de tamanho do efeito. Os critérios de exclusão foram: (1) Artigos em modelos animais; (2) Artigos de revisão ou resumos; (3) Artigos que utilizaram esteroides anabólicos; (4) Artigos que investigaram os efeitos agudos do exercício resistido. A Figura 1 apresenta um diagrama de fluxo modificado (PRISMA) detalhando o processo sistemático de busca.

Extração dos dados

Dois pesquisadores selecionaram todos os potenciais artigos para inclusão usando um processo de revisão em várias etapas: (1) apenas por título; (2) por título e resumo; e (3) por revisão de texto completo. Os pesquisadores apresentaram um percentual de concordância de 98% para a inclusão/exclusão dos artigos e uma correlação Kappa de 0.87. Diversas variáveis de resultados foram incluídas para estimar as modificações na força muscular e/ou massa magra após o

TR. A força muscular foi definida como a maior quantidade de carga elevada em uma repetição (1-RM). Para a massa muscular, valores de massa magra em quilogramas (kg) foram considerados. Os dados considerados para contagem de células CD4 foram definidos como valores absolutos. Para análise de subgrupos, foram consideradas as seguintes variáveis: tipo de exercício, duração do treinamento, quantidade de exercícios, progressão do treinamento, número de séries e repetições, intervalo de recuperação e carga.

A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores utilizando um formulário de codificação padronizado. As variáveis codificadas foram as características dos estudos, desenho experimental, qualidade dos estudos, características clínicas das amostras, e variáveis relacionadas ao TR (FIIT). A confiabilidade da codificação se apresentou alta com a correlação de Cohen's $k=0.91$ e correlação de Pearson $r=0.95$. As codificações que geraram desacordo, foram discutidas com um terceiro e independente pesquisador. Todos os estudos tiveram a qualidade avaliada com a escala de PEDro. A escala de PEDro apresenta 11 itens, um item relacionado à validade externa, oito itens relacionados à validade interna e dois itens relacionados à possibilidade de interpretação dos dados. O escore podem variar de 1 a 10, onde a maior pontuação indica maior qualidade do estudo.

Cálculo do tamanho de efeito

Para quantificar as alterações na força muscular, massa magra corporal e contagem de células CD4 provenientes do TR, foi utilizado o tamanho do efeito (g), o qual foi definido como a diferença média padronizada corrigida pelo viés (g de Hedge). Para a realização do cálculo da diferença média padronizada, inicialmente foram calculados a diferença emparelhada (média experimental – média controle) e o desvio padrão (DP) da diferença emparelhada ($\text{experimental DP}^2 + \text{controle DP}^2 - 2 \times \text{correlação inter-ensaio} \times \text{experimental DP} \times \text{controle DP}$)^{1/2}. Posteriormente, foram determinados a diferença média padronizada (diferença emparelhada $\times (2 - 2 \times \text{correlação inter-ensaio})$)^{1/2} \div diferença emparelhada do DP) e o erro-padrão (EP) da diferença média padronizada ($(1/n + \text{diferença média padronizada}^2 \div (2 \times n))$)^{1/2} $\times (2 -$

2 x correlação inter-ensaio))^{1/2}. Então, o fator de correção obtido pela equação $1 - \{3 \div [4x(n \text{ total} - 2) - 1]\}$ foi multiplicado pela diferença média padronizada para resultar no *g* de Hedge. Quando o estudo reportou apenas o valor do erro-padrão, o DP foi calculado pela multiplicação do erro-padrão pela raiz quadrada do *n* amostral. Nenhum estudo forneceu os dados da correlação inter-ensaio (correlação entre os dados dos grupos experimental e controle) e, por isso, foi assumido o valor de 0,5 para todos os estudos. Valores positivos de *g* indicaram aumento na força/massa muscular ou valores de CD4 em relação ao momento pré intervenção ou grupo controle. Múltiplos tamanho de efeitos foram calculados para representar cada grupo para estudos que investigaram ≥ 1 intervenção com o TR (ex. TR de baixa *versus* alta intensidade). Análises de sensibilidade foram realizadas para confirmar se o tamanho de efeito calculado nos estudos incluídos eram dependentes um do outro ^{40,41}.

A estatística *Q* foi calculada para verificar se os graus de similaridade nos tamanhos dos efeitos observados foram significativos. A estatística *Q* foi convertida para medida padronizada de homogeneidade (estatística I^2) e intervalo de confiança correspondente (IC 95%) para avaliar a quantidade de heterogeneidade na amostra incluída (com valores de 25, 50 e 75% indicando baixa, moderada e alta heterogeneidade, respectivamente) ⁴². À medida que o I^2 se aproxima de 100% e o IC não inclui 0%, a hipótese de homogeneidade é rejeitada e a heterogeneidade é mais provável de ter ocorrido.

Análise de subgrupos e variáveis moderadoras

As meta-análises e meta-regressões foram realizadas utilizando o programa Comprehensive Meta Analysis (versão 2.2, BiostatTM Inc. Englewood, NJ, EUA). O modelo de efeito-aleatório foi aplicado sobre a força muscular e o modelo de efeito-fixado com fator de correção de Hedge aplicado sobre a contagem de CD4 e massa magra corporal. Na presença de heterogeneidade significativa, análise moderadora foi utilizada para explicar a variabilidade dos *gs* nos resultados investigados, usando modelo de meta-regressão padronizado com estimativa máxima de semelhança ⁴³. As variáveis incluídas como potenciais moderadoras dos tamanhos de efeitos foram idade, tempo de treinamento, qualidade dos estudos

(escala de PEDro), número de células CD4, tempo de tratamento com a terapia antirretroviral altamente ativa (TARV), força muscular e massa magra corporal na condição prévia à intervenção (baseline), assim como a média padronizada do volume do treinamento e intensidade média padronizada. A média padronizada dos volumes de treinamento foram obtidas pela divisão da soma total dos volumes (tempo de treinamento X frequência semanal X quantidade de exercícios X número de séries X número de repetições X intensidade X progressão do treinamento) pelo tempo de treinamento. A média padronizada da intensidade foi obtida pela multiplicação do tempo de treinamento pela intensidade (%1-RM) dividida pelo tempo de treinamento.

As análises de subgrupo incluíram: tipo de exercício (resistido *versus* resistido + aeróbio), duração do treinamento (<6 e 12 meses), escala de PEDro (5 *versus* 6). Diferenças potenciais entre as variáveis do subgrupo foram testadas pelo teste Q baseado na ANOVA. O risco de viés foi analisado no gráfico de funil com tamanho do efeito *versus* a diferença média padronizada de cada grupo de estudo. Além disso, o método não-paramétrico de Duval e Tweedies e o método de correção por preenchimento foi utilizado para teste e ajuste para potenciais vieses de publicação.

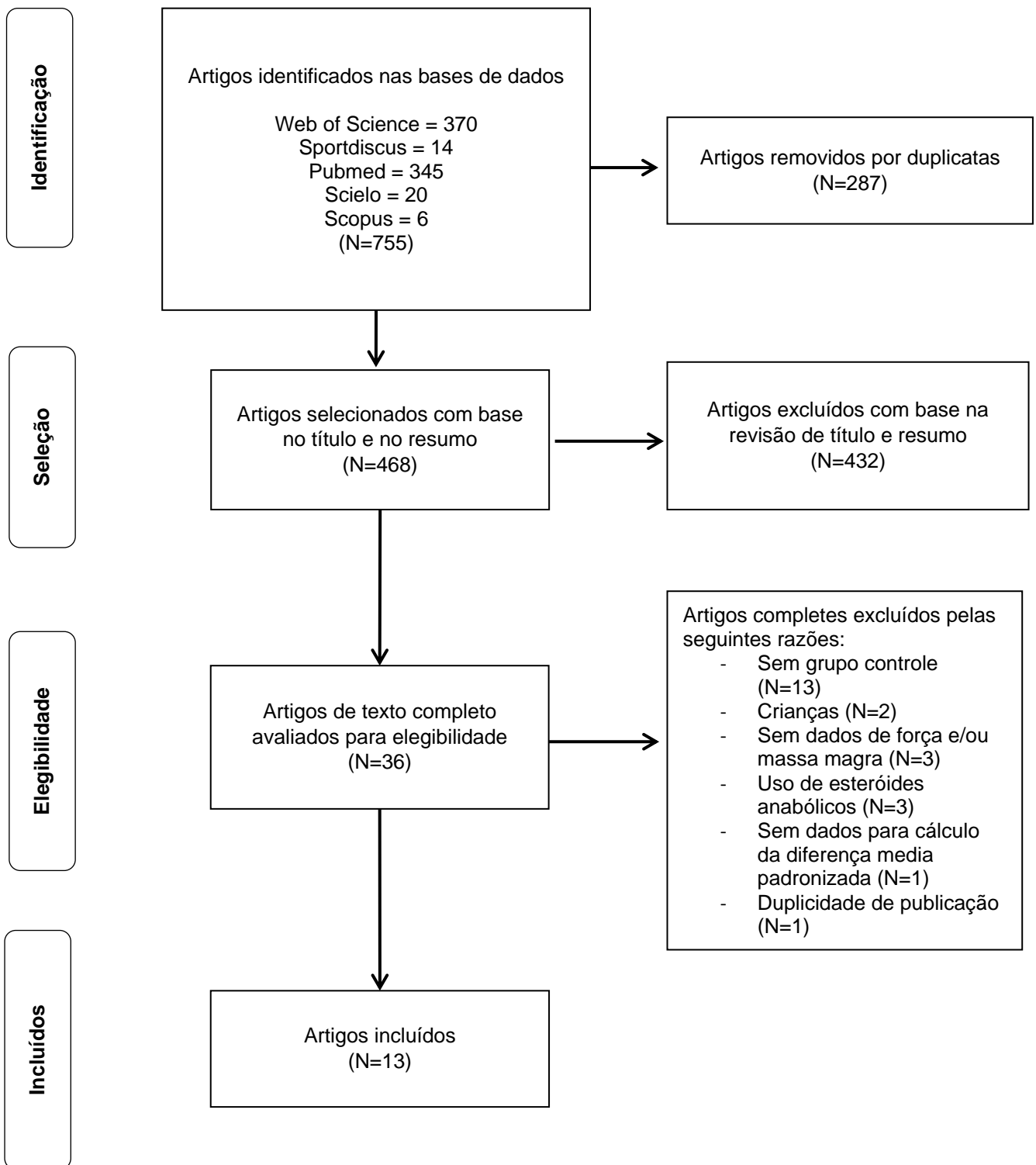


Figura 1 Diagrama de fluxo para inclusão dos estudos na presente revisão sistemática e meta-análise

3.3. Resultados

Características gerais

Foram identificados na busca 755 artigos nas bases de dados, dos quais 13 estudos foram incluídos na presente meta-análise com 43 intervenções que quantificaram a força muscular, sete intervenções que quantificaram a massa magra corporal e oito intervenções que quantificaram o número de CD4 (Figura 1). As características dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela 1. Todos foram testes randomizados que investigaram o exercício resistido^{19,34,36,44,45,46} ou exercício resistido combinado com outra intervenção^{31,35,37,44,47,48,49}.

Os exercícios resistidos utilizados para membros inferiores foram agachamento, *leg press*, flexão de joelhos, extensão de joelhos, extensão de quadril e flexão plantar. Os exercícios para membros superiores foram supino, puxada na polia alta, puxada na polia baixa, desenvolvimento de ombros, abdução de ombros, extensão de cotovelos, flexão de cotovelos e abdominal^{19,31,35,36,44,45,46,47,48,49}. A média de duração do treinamento foi de 14.6 ± 5.3 semanas, com frequência de três vezes por semana. A média de exercícios foi $6,5 \pm 1.9$, com 3-4 séries, 4-15 repetições, 60-90% 1-RM e intervalo entre séries de 60 a 180 segundos. Os exercícios complementares realizados na intervenção aeróbia foram pedalar sob ciclo ergômetro^{31,35,44,47,48,49}, caminhada ou corrida na esteira rolante, equipamento elíptico e de subida em degraus (*stair-stepper Climbing*)³⁷. O tempo médio do exercício aeróbio foi de $26 \pm 10,3$ minutos com intensidades entre 50% e 75% da frequência cardíaca de reserva. A qualidade dos estudos avaliada pela escala de PEDro apresentou score entre 5 e 6 com scores médios de 5.7 (ver Tabela 2) de um máximo de 10 pontos. Os valores estão apresentados como média \pm desvio padrão.

Tabela 1 Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise

Autor/ano	Desenho experimental	Participantes incluídos no final da análise	Informações do treinamento	Tipo de medida da força e massa magra respectivamente	Efeitos sobre a força e massa magra muscular
Bhasin et al., 2000	61 homens randomizado para TR ou grupo controle (com placebo e testosterona)	Controle (placebo $n=14$), Exercício (placebo $n=15$)	16 semanas de RT progressivo; 3 x/sem; 5 exercícios; 3-5 séries; 4-15 reps; 60-90% 1-RM	1-RM dexta	↑ força muscular ↔ massa magra corporal
Brito et al., 2013	14 homens / 31 mulheres randomizado para o TR ou grupo Controle	Controle $n= 22$; Exercício $n= 23$	24 sem de TR; 3x/sem; 7 exercícios; 3 séries; 8-10 reps; 80% 1-RM	1-RM dobras cutâneas	↑ força muscular ↔ massa magra corporal ↔ CD4+
Dolan et al., 2006	38 mulheres randomizado para o exercício ou grupo controle	Controle $n= 19$; Exercício $n= 19$	16 sem de TR progressivo training (aeróbico + TR); 3x/sem. Aeróbico= 20-30 min; 60-75% FC _{res} . TR = 6 exercícios; 3-4 séries; 8-10 reps; 60-80% 1-RM	1-RM dexta	↑ força muscular ↔ CD4+
Farinatti et al., 2010	27 homens/mulheres randomizado para o exercício ou grupo controle	Controle $n= 19$; Exercício $n= 8$	12 sem de TR progressivo (aeróbico + TR); 3x/sem. Aeróbico= 30 min; PWC150. TR= 5 exercícios; 3 séries; 12 reps; 60-80% 12-RM	12-RM -	↑ Força muscular ↔ CD4+
Lox et al., 1995	33 homens randomizado para o TR, aeróbico ou grupo controle	Controle $n=10$; exercício resistido $n=12$	12 sem de TR; 3x/sem; 3 séries; 10 reps; 60% 1-RM	1-RM -	Força muscular: grande tamanho de efeito Massa magra: tamanho de efeito moderado CD4+: tamanho de efeito pequeno
Mendes et al., 2013	99 homens/mulheres randomizado para o exercício ou grupo controle (com e sem lipodistrofia)	Exercício sem lipodistrofia $n=21$; Controle sem lipodistrofia $n=27$	24 sem de treinamento (aeróbico + TR); 3x/sem. Aeróbico= 15-20 min; 50-80% FC _{res} . TR= 6 exercícios; 3 séries; 08-10 reps; 80% 1-RM	1-RM dobras cutâneas	↑ força muscular ↔ massa magra corporal
Pérez-Moreno et al., 2007	27 homens randomizado para o exercício ou grupo controle	Controle $n= 13$ Exercício $n= 14$	16 sem de treinamento (aeróbico + TR); 3x/sem. Aeróbico= 45 min; 80% FC _{res} . RT= 11 exercícios; 3 séries; 08-15 max reps	6-RM dobras cutâneas	↑ força muscular ↑ CD4+

Rigsby et al., 1991	45 homens randomizado para o exercício ou grupo controle	Controle $n= 23$ Exercício $n= 22$	12 sem de treinamento (aeróbico + TR); 3x/sem. Aeróbico= 20 min; 60-80% FC _{res} . TR= 2 exercícios; 3 séries; repetições máximas	OmniTron -	↑ força muscular ↔ CD4+
Shevitz et al., 2005	33 homens/ 14 mulheres randomizado para o TR ou grupo controle (nutrição intensiva Com placebo ou oxandrolona)	Intensive nutrition with placebo $n=16$; Intensive nutrition intervention with resistance exercise $n=15$	12 sem de TR; 3x/sem; 6 exercícios; 3 séries; 8 reps; 80% 1-RM	1-RM dexa	↑ força muscular ↔ massa magra corporal
Spence et al., 1990	24 homens randomizado para o TR ou grupo controle	Controle $n= 12$ Exercício $n= 12$	6 sem TR progressivo; 3x/sem; 1-3 séries; 10-15 reps; foi encorajado esforço máximo	OmniTron -	↑ força muscular
Zanetti et al., 2016a	17 homens/ 13 mulheres randomizado para o exercício ou grupo controle	Controle $n= 15$ Exercício $n= 15$	12 sem de TR; 3x/sem; 6 exercícios; 3 séries; 4-6 RM durante as segundas-feiras, 15-20 RM durante as quartas-feiras, 8-12 RM durante as sextas-feiras;	1-RM -	↑ força muscular ↑ CD4+
Zanetti et al., 2016b	9 homens/ 12 mulheres randomizado para o exercício ou grupo controle	Controle $n= 11$ Exercício $n= 10$	12 sem de TR; 3x/sem; 6 exercícios; 3 séries; 4-6 RM durante as segundas-feiras, 15-20 RM durante as quartas-feiras, 8-12 RM durante as sextas-feiras;	- dobras cutâneas	↑ massa magra corporal ↓ gordura corporal ↓ percentual de gordura corporal
Yarasheski et al., 2010	30 homens/ 5 mulheres randomizado para o exercício ou grupo controle (com pioglitazona)	Exercício mais pioglitazona $n=16$ Pioglitazona $n=19$	16 sem de treinamento (aeróbico + TR); 3x/sem. Aeróbico= 50-85% FC _{res} . TR= 7 exercícios; 1-2 séries; 8-12 reps máximas	- dexa	↔ Massa magra corporal ↔ CD4+

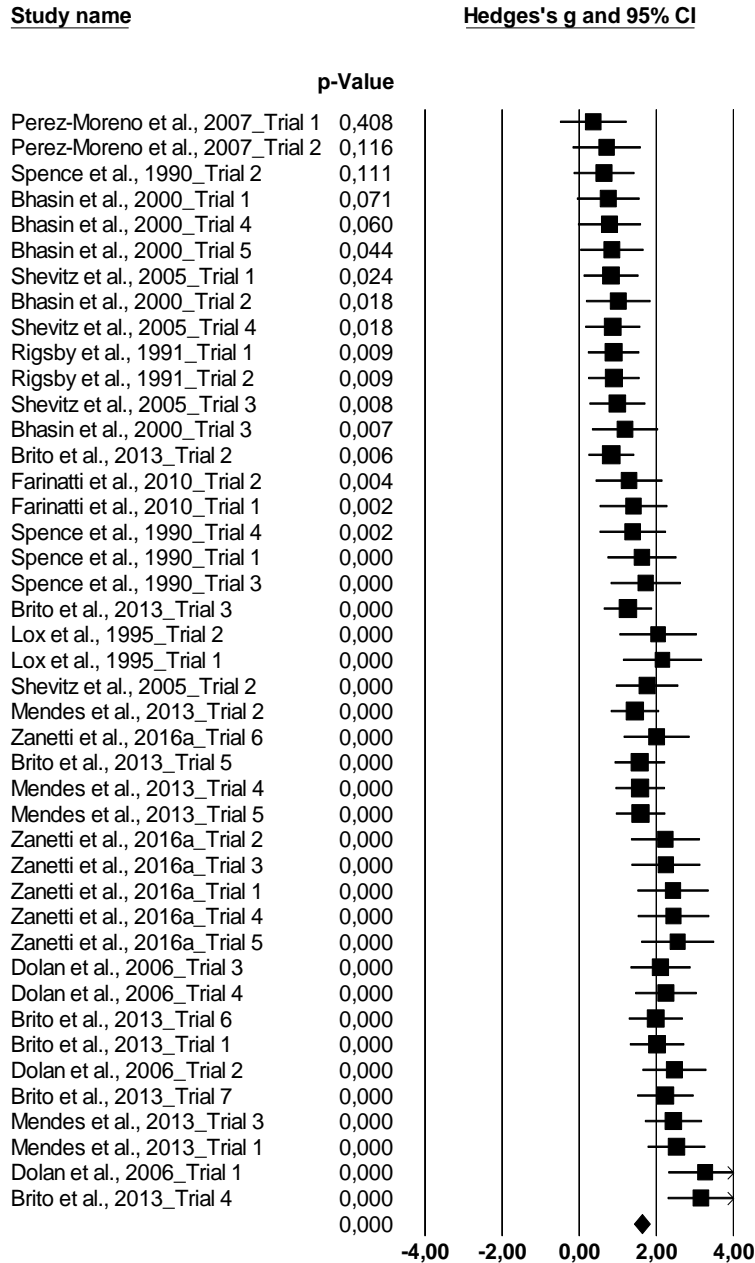
NA = não avaliado; Tradicional= ; combinado= Exercício aeróbico mais exercício resistido; concorrente= exercício aeróbico versus exercício resistido; FC_{res}= frequência cardíaca de reserva; sem= semanas; x/sem= dias por semana; ↑ = aumento; ↔ = sem alterações;

Tabela 2 Qualidade dos estudos avaliados pela escala de PEDro.

Estudos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Geral PEDro (sem 1º item)
Bhasin et al, 2000	✓	✓		✓					✓	✓	✓	5
Brito et al, 2013	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Dolan et al, 2006	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Farinatti et al, 2010	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Lox et al, 1995	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Mendes et al, 2013	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Perez-Moreno et al, 2007	✓	✓	✓	✓					✓	✓	✓	6
Rigsby et al, 1991		✓		✓					✓	✓	✓	5
Shevitz et al, 2005	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Spence et al, 1990	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Zanetti et al., 2016a	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Zanetti et al., 2016b	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Yarasheski et al, 2010	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6

Efeitos do TR

Foram realizadas meta-análises com 48 intervenções sobre a força muscular, massa magra corporal e número de células CD4. As Figuras 2 a 4 ilustram o tamanho dos efeitos para força muscular, massa magra e células CD4, com a presença de grupo controle, respectivamente. No geral, foram detectados ganhos na força muscular com tamanho de efeito geral de 1.58 (1.46-1.70; $p < 0.01$; ~35.5%), enquanto não foram encontradas modificações para massa magra corporal, com tamanho de efeito geral de 0.26 (-0.001-0.52; $p = 0.051$). Para a contagem de células CD4 ocorreu um aumento sensível com um tamanho de efeito geral de 0.37 (0.13–0.61; $p = 0.003$; ~26.1%). Entretanto, quando os efeitos do TR sobre a massa magra foram analisados sem a presença de grupo controle (Figura 5) um leve aumento foi identificado, com tamanho de efeito geral de 0.09 (0.05–0.42; $p = 0.01$; ~3.0%). A estatística I^2 demonstrou alta heterogeneidade para os estudos que investigaram força muscular ($I^2 = 66.28$; $p < 0.001$), enquanto baixa heterogeneidade para os estudos que investigaram massa magra ($I^2 = 0.00$; $p = 0.88$) e àqueles que investigaram o número de células CD4 ($I^2 = 0.00$; $p = 0.59$).



$g = 1.63$ (1.42 to 1.83), $p < 0.01$, $Q = 124.24$, $df = 42$; $I^2 = 66.2\%$, $p < 0.01$

Figura 2 Tamanho de efeito dos ensaios relacionados à força muscular

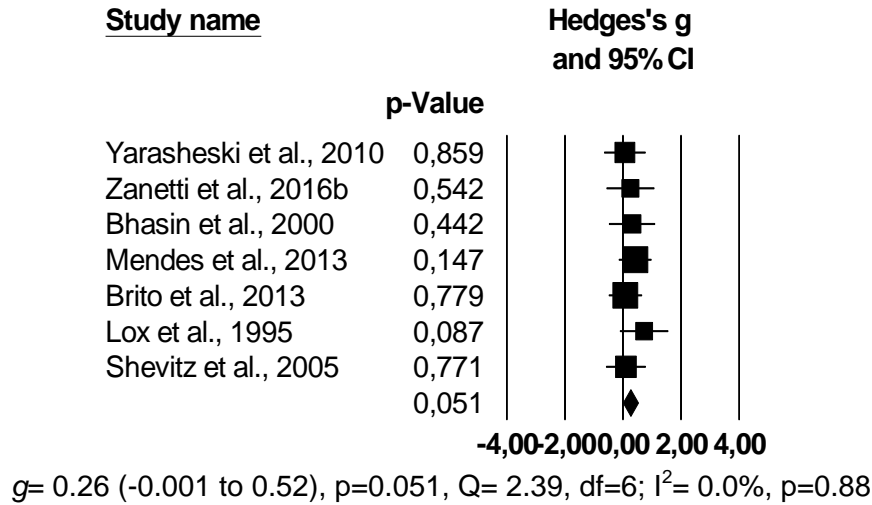


Figura 3 Tamanho de efeito dos ensaios relacionados à massa magra

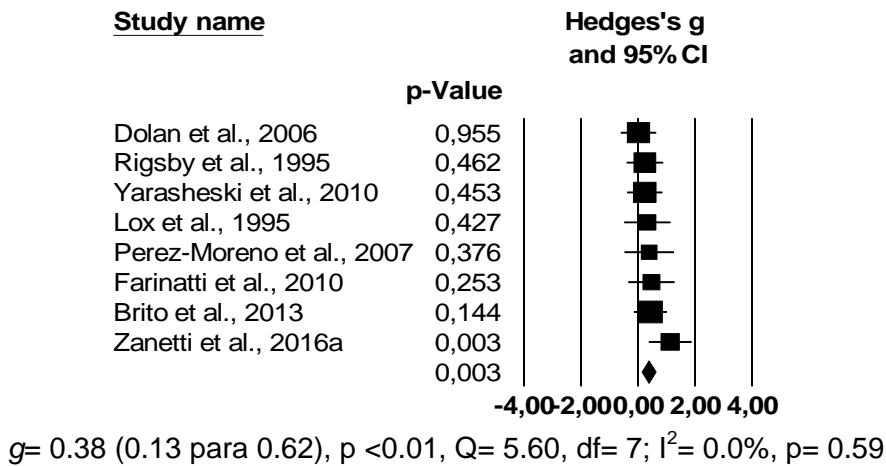


Figura 4 Tamanho de efeito dos ensaios relacionados à contagem de células CD4

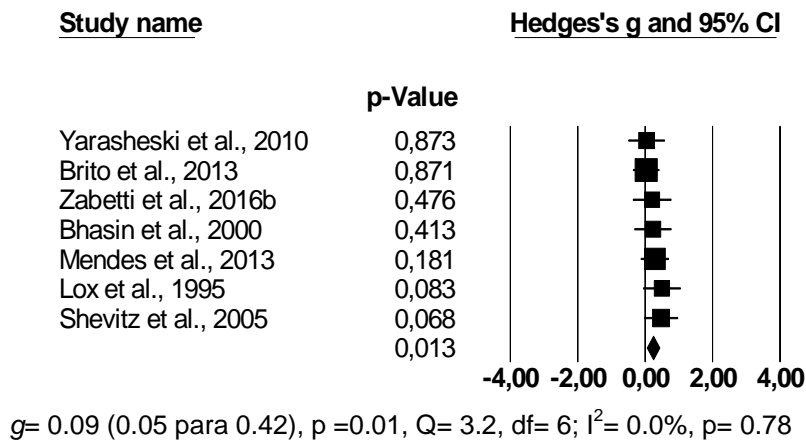


Figura 5 Tamanho de efeito dos ensaios relacionados à massa magra sem grupo controle

Análise de subgrupos e variáveis moderadoras

A Tabela 3 detalha os moderadores para os efeitos sobre a força muscular. Os tamanho de efeitos relacionados à força muscular foram influenciados pela qualidade dos estudos (escala de PEDro), tempo de treinamento e tempo de tratamento com a terapia antirretroviral. Para cada unidade a mais nos escores da qualidade, cada semana adicional de treinamento e cada mês adicional de tratamento com a TARV correspondem em aumentos de 0.851 ($p<0.01$), 0.039 ($p=0.03$) e 0.102 ($p<0.01$) no tamanho de efeito relacionado as modificações da força muscular, respectivamente.

Tabela 3 Análise de meta-regressão da relação entre o treinamento resistido e a força muscular

Variável	Força muscular (kg)		
	N (ensaios)	SLOPE	Valor de P
CD4 (células/mm ³)	17	0.00015	0.93
Tempo sob TARV (meses)	11	0.10204	<0.01*
Volume médio padronizado	28	0.00000	0.85
Intensidade media padronizada (%1-RM)	23	-0.01840	0.52
Força muscular inicial (kg)	27	-0.00052	0.62
Idade (anos)	17	-0.00002	0.10
Massa magra corporal inicial (kg)	19	-0.06938	0.07
Escala de PEDro	43	0.85103	<0.01*
Tempo de treinamento (semanas)	37	0.03847	0.03*

* Diferença significativa sob o tamanho de efeito geral ($p<0.05$);

As variáveis incluídas nas análises de subgrupo foram tipo de exercício, duração de treinamento, tempo sob TARV e valores da escala PEDro (Tabela 4). As análises para força muscular apresentaram diferenças significativas para todas as variáveis.

Tabela 4 Análise de subgrupos para os efeitos do TR sob a força muscular utilizando um modelo de efeito randômico

Variável	N (ensaios)	Tamanho de efeito (95% CL)	P Valor
Tipo de treinamento			
Resistencia	20	1.37 (1.09 to 1.64)	<0.01
Resistencia + aeróbio	17	1.72 (1.37 to 2.06)	<0.01
Duração do treinamento (semanas)			
<12*	14	1.24 (0.98 to 1.48)	<0.01
16	11	1.43 (0.90 to 1.96)	<0.01
24*	12	1.85 (1.50 to 2.19)	<0.01
Tempo sob a TARV (meses)			
<6*	7	1.03 (0.71 to 1.35)	<0.01
12*	5	1.88 (1.44 to 2.32)	<0.01
Escala de PEDro			
5*	7	0.907 (0.61 to 1.20)	<0.01
6*	26	1.72 (1.45 to 1.99)	<0.01

Viés de publicação

O efeito de viés de publicação foi conduzido utilizando o teste de Egger e analisado pela verificação do gráfico em funil combinada com a correção de preenchimento de Duval e Tweedie. Nenhum viés de publicação foi identificado para qualquer uma das variáveis analisadas (força muscular: g observado= 1.625 [1.417–1.832], g ajustado= 1.625 [1.417–1.832]; massa magra corporal: g observado= 0.260 [–0.001–0.520], g ajustado= 0.260 [–0.001–0.520]; número de células CD4: g observado = 0.374 [0.130–0.619], g ajustado= 0.374 [0.130–0.619]).

3.4 Discussão

O principal achado deste estudo foi que o TR parece ser efetivo para aumentar a força muscular, o número de células CD4, mas não a massa magra em pacientes HIV+. Além disso, os aumentos na força muscular foram moderados pela duração total do treinamento, qualidade dos estudos e tempo de TARV.

Embora o aumento da força muscular por meio do TR em pacientes soropositivo tenha sido confirmado por revisões sistemáticas prévias^{2,22,26}, estudos

meta-analíticos que investigaram potenciais moderadores para este desfecho não foram encontrados na literatura. A única meta-análise²⁶ que verificaram os efeitos do TR em pacientes HIV+ não realizaram análises estatísticas para modificações na força muscular, devido à alta variabilidade nos delineamentos experimentais e características das amostras. Entretanto, os autores reportaram que nove dos 10 estudos incluídos apresentaram aumentos na força muscular. Mais recentemente, uma revisão sistemática²² sugeriu que programas com o TR que envolvessem grandes grupos musculares com intensidade moderada (60-80% de 1-RM e 8-12 repetições) seriam mais efetivos em promover aumentos na força muscular de pacientes HIV+. Nossa análise de subgrupos extrapola esses dados, por demonstrar que a força muscular de pacientes HIV+ em resposta ao TR ocorre em programas realizados três vezes por semana, incluindo 5-11 exercícios com 3-4 séries de 4-15 repetições e carga correspondente a 60-90% 1-RM.

Além disso, a meta-regressão revelou que a duração total do treinamento foi o maior determinante de ganhos musculares, em relação à combinação das demais variáveis. Esses achados concordam com os resultados de meta-análises prévias sobre o TR aplicado para populações sedentárias (pessoas idosas)⁵⁰, na qual alega que qualquer combinação de variáveis do treinamento seriam capazes de induzir ganhos na força dinâmica desde que a duração do treinamento fosse o suficiente. O papel da duração do treinamento como moderador do aumento da força muscular reforça a premissa que ambos intensidade e volume deveriam ser subordinados aos aspectos que favorecem a aderência de pacientes HIV+ continuarem com a rotina de treinamento. No entanto, pesquisas adicionais são necessárias para ratificar esta questão e verificar o papel específico desse e de outros potenciais moderadores de ganhos de força em pacientes HIV+. A qualidade dos estudos também foi considerada um moderador de tamanho de efeito relacionado a mudanças na força muscular. Nossa meta-análise é provavelmente a primeira a examinar a qualidade do estudo metodológico como um moderador dos efeitos da TR em pacientes HIV+. Os maiores efeitos foram detectados nos estudos que exibiram maior ($k=11$) do que menor qualidade metodologia ($k=2$). Porém, a qualidade dos estudos incluídos variou apenas de "fraca a moderada", o que deixa aberta a possibilidade de que vieses existem e limitam a generalização dos seus achados. Uma possível fonte de viés nesta literatura é que, em estudos de menor qualidade, existe o potencial de que a intervenção não foi apropriadamente

delineada nos termos dos princípios do FITT para otimizar os efeitos do treinamento. Esse fato pode causar heterogeneidade indesejada nos dados, possivelmente mascarando padrões importantes dos moderadores dos efeitos do treinamento sobre a força muscular⁵¹. Por outro lado, a heterogeneidade entre os estudos com maior qualidade tende a ser minimizada, o que permite uma melhor identificação de padrões moderadores significativos. Contudo, vale ressaltar que a escala utilizada apresenta limitações de aplicação quando os estudos envolvem a prática do exercício físico, já que esse modelo de estudo impossibilita cegar quem realiza o esforço e quem aplica. Logo, os dados referentes a qualidade quando analisados pela escala Pedro devem ser analisados com cautela. Assim, estudos controlados com métodos mais rigorosos são, portanto, justificados para uma melhor compreensão dos efeitos do TR sobre a força muscular, bem como para determinar a combinação mais eficaz de componentes FITT em uma perspectiva dose-resposta.

Outro importante moderador dos ganhos de força muscular identificado pela meta-regressão foi o tempo de TARV. Pacientes sob tratamento por pelo menos 12 semanas exibiram melhorias na força de 59.7%, enquanto a média de aumento na força muscular entre àqueles com menos de 6 semanas de TARV foi de 37.1%. Pode-se especular, que essa diferença se deve à influência do TARV no nível de marcadores inflamatórios relacionados aos processos catabólicos. Pacientes não tratados tem apresentado níveis mais elevados de citocinas circulantes, como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF-alfa), ambos aceitos para aumentar o catabolismo muscular, reduzir a síntese proteica, aumentar a proteólise² e reduzir a força e potência muscular⁵². Por outro lado, a longo prazo melhorias significativas nesses marcadores inflamatórios tem sido reportada em pacientes sobre TARV⁵³. Porém, novos estudos randomizados necessários para confirmar esta hipótese, investigando a influência do HAART na preservação da força muscular e da massa em pacientes com HIV +.

Dos 13 estudos incluídos, apenas cinco investigaram os efeitos do TR^{18,19,36,37,44,45,46,49} e dois investigaram os efeitos do treinamento concorrente^{18,37} sobre a massa magra corporal. Nenhuma significância no tamanho de efeito geral foi identificada para este dado. Os potenciais efeitos do treinamento concorrente sobre a força muscular e massa magra corporal tem sido investigados^{54,55}. Sugere-se que esta modalidade de treinamento pode limitar os ganhos na massa corporal magra devido a uma adaptação muscular competitiva aos exercícios aeróbicos e de força.

Portanto, alguns autores defendem que o treinamento de resistência realizado isoladamente provocaria maior melhora na massa corporal magra do que o treinamento concorrente⁵⁵. No entanto, a magnitude desta resposta parece estar relacionada à intensidade do treinamento⁵⁴. Isso pode ajudar a explicar nossas descobertas, uma vez que o TR para pacientes HIV+ é geralmente projetado com cargas moderadas de trabalho. Vale mencionar que nossa meta-análise excluiu os estudos que usaram drogas com impacto direto sobre a massa muscular (como os esteroides anabolizantes). No entanto, a meta-análise de O'Brien et al.,²⁶ também não conseguiram identificar melhorias na massa corporal magra devido ao TR, mesmo quando o treinamento foi combinado ao uso de testosterona.

O fato de que os tamanhos de efeitos significativos para a força muscular foram identificados independentemente do aumento da massa muscular, sugere que as adaptações neurais (ou seja, maior ativação e sincronização de fibras motoras) podem desempenhar um papel importante nos ganhos de força muscular em pacientes HIV+. Tem sido apresentado extensivamente que as adaptações neurais ocorrem predominantemente nos estágios iniciais (8-12 semanas) do TR^{56,57,58}, os quais podem ser mais duradouros em populações extremamente destreinadas⁵⁸. Subsequentemente e assumindo que uma combinação apropriada de intensidade e volume seja aplicada, ganhos adicionais de força dependeriam principalmente da hipertrofia muscular⁵⁸. De um modo geral, há poucos estudos que investigaram os efeitos do TR sobre a massa magra corporal dos pacientes HIV +. A quantidade limitada de estudos e a qualidade identificada (pontuação PEDro = 5) também indicam que são necessários ensaios experimentais mais rigorosos para determinar se os pacientes com HIV + podem ter sua massa magra aumentada devido a esta modalidade de intervenção no exercício.

Uma resposta crítica dos pacientes com HIV + ao tratamento é a preservação de células CD4³. Esta meta-análise, identificou uma tendência para o aumento da contagem de células CD4 após TR. No entanto, ainda não é possível determinar se esta resposta foi exclusivamente devido ao TR ou a uma combinação de outros fatores como TARV. O número de ensaios que investigaram a resposta imune crônica de pacientes HIV + ao exercício de resistência é limitado^{31,35,37,44,47,48,49,59,60,61}, e seus resultados são diversos, variando de uma leve

melhora^{31,61} para nenhuma alteração^{35,37,44,47,48,59,60}. A única meta-análise sobre esta questão²⁶ não detectou tamanho de efeito significativo relacionado à marcadores de função imune. Em resumo, embora apenas tenham sido incluídos ensaios controlados em nossa revisão, o potencial efeito de confusão da TARV sobre a resposta das células CD4 não pode ser descartado³. Infelizmente, os estudos revisados não forneceram dados suficientes sobre a terapia de drogas (medicação, dose ou tempo em tratamento), impedindo análises específicas de terapia TARV como um moderador de efeitos do TR sobre a força, massa magra corporal ou contagem de células CD4.

Os resultados desta meta-análise sugerem que o TR pode melhorar a força muscular e a contagem de células CD4, mas não a massa magra corporal em pacientes HIV+. Para este fim, o regime de treinamento deve, idealmente, durar 24 semanas, incluindo 5-11 exercícios, realizados com carga correspondente a 60-90% 1-RM e 3-4 séries de 4-15 repetições. Independentemente de combinações potenciais da intensidade e volume de treinamento, o aumento da força muscular foi moderado pela duração total do treinamento, qualidade dos estudos e tempo sob TARV. Esses achados, sugerem que as estratégias que aumentam a adesão dos pacientes devem ser priorizadas ao projetar o TR para essa população específica e reforça a necessidade de estudos com melhor qualidade metodológica, particularmente ensaios clínicos randomizados.

Perspectivas

Esta meta-análise teve como objetivo investigar a influência do TR sobre a força muscular, massa muscular e função imune em pacientes infectados pelo HIV. Os resultados indicaram que, em geral, ensaios clínicos randomizados demonstram que o exercício de resistência crônico pode melhorar a força muscular e a função imune (refletida na contagem de células CD4) desses pacientes, mas não necessariamente a massa muscular. Essas descobertas, tendem a confirmar os resultados da meta-análise anterior sobre o assunto. No entanto, este estudo avança o conhecimento, pois realiza uma análise detalhada do efeito de potenciais moderadores de tais efeitos. Até à data, nenhuma meta-análise sobre o TR aplicada a pacientes infectados pelo HIV forneceu informações a esse respeito.

Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente apoiado pelos subsídios do CNPq e FAPERJ.

Declaração de divulgação

Os autores não têm conflito de interesse para declarar.

Financiamento

Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico [309012/2010]; Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro [E-26 / 201.385 / 2014].

4 ESTUDO 2

Efeitos do treinamento aeróbio em pessoas infectadas pelo HIV: uma meta-análise de estudos controlados e randomizados.

4.1 Introdução

A eficácia da terapia antirretroviral para a redução no número de mortes relacionadas à síndrome da imunodeficiência humana (*AIDS*) tem sido amplamente relatada em diversas investigações^{4,62,63,64}. Dados atuais, apontam que em 2017 havia 20,9 milhões de pessoas soropositivo para o HIV (HIV+) com acesso à terapia antirretroviral (TARV) em todo o mundo⁴. Por outro lado, vale mencionar que embora a TARV tenha aumentado a longevidade de pacientes HIV+⁶³, o tratamento medicamentoso também tem sido alvo de discussões sobre seus potenciais efeitos adversos, como dislipidemias^{5,6}, doenças cardiovasculares^{7,8,9}, redução da densidade mineral óssea^{8,10,11} e lipodistrofia^{5,8}.

Dentre os diversos tratamentos complementares alternativos^{12,65,66,67}, a prática regular de exercícios físicos é amplamente recomendada para pacientes HIV+ pelo potencial de gerar melhorias em diversos aspectos da saúde^{14,15,16,17}. Nesse contexto, o treinamento aeróbio (TA) pode ser uma estratégia de baixo custo e fácil execução, além de proporcionar resultados significativos na função imunológica¹⁴, cardiorrespiratória^{14,23}, composição corporal²³ e da qualidade de vida¹⁵.

Dados de estudos prévios sobre o efeito de 8-12 semanas de treinamento aeróbio contínuo^{14,68}, aeróbio intervalado⁶⁹, e nível de atividade física⁷⁰ sobre a contagem de células CD4, reportam uma relação inversa entre o nível de atividade física e a carga viral, sugerindo que aumentos no nível de atividade física tendem a produzir efeitos positivos sobre a carga viral de pacientes HIV+. Contudo, ainda faltam informações sobre o modelo ideal de prescrição do TA, especificamente nas variáveis de volume e intensidade. A recente meta-análise de O'Brien et al. (2016)²³ sugere o treinamento aeróbio como seguro e benéfico para pacientes HIV+, uma vez que não foram identificadas alterações na função imune com o exercício aeróbio de

moderada ou alta intensidade. Por outro lado, os autores não verificaram a influência de outras variáveis do treinamento, como por exemplo a duração total do treinamento (semanas) e de características clínicas da amostra (ex. tempo de TARV) como moderadores dos resultados apresentados.

A realização de um estudo de revisão sistemática, por meio de critérios robustos de inclusão de referências, permite uma análise integrada dos resultados; e o tratamento meta-analítico pode identificar variáveis potencialmente associadas ao desfecho. Para o nosso conhecimento, o único estudo de revisão sistemática com meta-análise identificado na literatura que investigou e ratificou a influência de variáveis do treinamento (como duração total do treinamento) e de características clínicas da amostra (como tempo de TARV) sobre resultados específicos (contagem de células CD4 e força muscular) abordou o treinamento resistido como modalidade de treinamento⁷¹, mantendo, aberta na literatura a lacuna sobre o protocolo de TA ideal para essa população.

Com isso, o objetivo do presente estudo foi reunir de forma sistemática resultados de estudos randomizados e controlados que tenham investigado os efeitos do treinamento aeróbio sobre parâmetros cardiorrespiratórios, metabólicos e imunológicos em pacientes HIV+ e analisar de forma meta-analítica os efeitos de potenciais variáveis do TA e de características da amostra como moderadoras desses desfechos.

4.2 Métodos

Esta meta-análise foi conduzida consistentemente de acordo com os padrões do Relatório de Itens Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA)³⁹.

Estratégia de busca e seleção de critérios

Foram incluídos nesta meta-análise estudos controlados e randomizados que verificaram os efeitos do TA realizado de maneira contínua ou intermitente sobre parâmetros cardiorrespiratórios, metabólicos e imunológicos de pacientes HIV+. A busca pelas referências foi conduzida nas bases de dados *PubMed*, *ISI Web of*

Knowledge, SportDiscus, Lilacs, Science Direct e Scielo, sem filtro para data inicial até abril de 2018. A estratégia de busca foi realizada combinando os seguintes termos: TA, exercício aeróbio, corrida, caminhada, treinamento intervalado de alta intensidade, exercício contínuo, HIIT, ciclo ergômetro, natação, HIV, síndrome da imunodeficiência adquirida, *AIDS*, vírus da imunodeficiência humana. Não foi aplicado filtro em relação ao idioma. A sintaxe de busca pode ser conferida no documento em APÊNDICE II.

Os seguintes critérios foram considerados para inclusão dos estudos na meta-análise: (1) Artigos em humanos; (2) Artigos com resultados provenientes de medidas cardiorrespiratórias, metabólicas e imunológicas; (3) itens que apresentaram valores que possibilitaram o cálculo de tamanho do efeito. Os critérios de exclusão foram: (1) Artigos em modelos animais; (2) Artigos de revisão ou resumos; (3) Artigos que utilizaram esteroides anabólicos ou substâncias estimulantes; (4) Artigos que investigaram os efeitos agudos do exercício aeróbio.

Extração dos dados

Dois pesquisadores selecionaram todos os artigos para inclusão usando um processo de revisão em várias etapas: (1) apenas por título; (2) por título e resumo; e (3) por revisão de texto completo. Diversas variáveis de resultados tiveram seus dados extraídos, porém, apenas as variáveis que foram identificadas em dois ou mais ensaios e que apresentaram valores pré e pós treinamento foram incluídas para estimar as modificações nos parâmetros cardiorrespiratórios, antropométricos, metabólicos e imunológicos. Sobre os parâmetros cardiorrespiratórios, foram obtidos dados das seguintes variáveis: pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD) e consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$). Para os dados antropométricos foram obtidos valores das variáveis: peso corporal (kg), altura (m), índice de massa corporal (IMC), dados absolutos e/ou percentuais gordura e circunferência de quadril (cm) e circunferência abdominal (cm). Para os parâmetros metabólicos obteve-se dados sobre triglicerídeos, HDL, LDL e glicose. Já para os parâmetros imunológicos, foram obtidos valores absolutos apenas de células CD4 (células/mm³). Contudo, apenas as variáveis $VO_{2máx}$, peso corporal, triglicerídeos, HDL e CD4 apresentaram dados passíveis de análise. Para análise de

subgrupos, foram consideradas as seguintes variáveis relacionadas ao TA: tipo de exercício (pedalar no cicloergômetro, caminhar ou correr na esteira rolante), duração do exercício, tempo de treinamento e número de sessões; relacionadas às características da amostra foram: tamanho da amostra, idade, estado imunológico inicial (CD4) e $VO_{2máx}$ inicial. Além disso, também foi analisada como possível variável moderadora dos resultados a qualidade dos estudos.

A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores utilizando um formulário de codificação padronizado. As variáveis codificadas foram as características dos estudos, desenho experimental, qualidade dos estudos, características clínicas das amostras, e variáveis relacionadas ao TA (FIIT). A confiabilidade da codificação foi alta com a correlação de Cohen's ($k > 0.90$) e correlação de Pearson ($r > 0.90$). As codificações que geraram desacordo, foram discutidas com um terceiro e independente pesquisador. Todos os estudos tiveram a qualidade avaliada com a escala TESTEX, a qual, apresenta especificidade para avaliação e reporte da qualidade de estudos que envolvem a prática de exercícios físicos, sendo composta por 12 critérios com escore total de 15 pontos (⁷²).

Cálculo do tamanho de efeito

Para quantificar as alterações nos parâmetros cardiorrespiratórios, antropométricos e imunológicos provenientes do TA, foi utilizado o tamanho do efeito (g), o qual foi definido como a diferença média padronizada corrigida pelo viés (g de Hedges). Para a realização do cálculo da diferença média padronizada, inicialmente foram calculados a diferença emparelhada (média experimental – média controle) e o desvio padrão (DP) da diferença emparelhada ($\text{experimental DP}^2 + \text{controle DP}^2 - 2 \times \text{correlação inter-ensaio} \times \text{experimental DP} \times \text{controle DP}$)^{1/2}. Posteriormente, foram determinados a diferença média padronizada ($\text{diferença emparelhada} \times (2 - 2 \times \text{correlação inter-ensaio})^{1/2} \div \text{diferença emparelhada do DP}$) e o erro-padrão (EP) da diferença média padronizada ($((1/n + \text{diferença média padronizada}^2 \div (2 \times n))^{1/2} \times (2 - 2 \times \text{correlação inter-ensaio}))^{1/2}$). Então, o fator de correção obtido pela equação $1 - \{3 \div [4 \times (n \text{ total} - 2) - 1]\}$ foi multiplicado pela diferença média padronizada para resultar no g de Hedges. Quando o estudo reportou apenas o valor do erro-padrão, o DP foi calculado pela multiplicação do erro-padrão pela raiz quadrada do n amostral. Nenhum estudo forneceu os dados da correlação inter-ensaio (correlação entre os

dados dos grupos experimental e controle), portanto foi assumido o valor de 0,5 para todos os estudos. Valores positivos de g indicaram melhoras nas variáveis identificadas para os parâmetros cardiorrespiratórios, antropométricos e imunológicos em relação ao momento pré intervenção ou grupo controle. Análises de sensibilidade foram realizadas para confirmar se o tamanho de efeito calculado nos estudos incluídos foram dependentes um do outro ^{40,41}.

A estatística Q foi calculada para verificar se os graus de similaridade nos tamanhos dos efeitos observados foram significativos. A estatística Q foi convertida para medida padronizada de homogeneidade (estatística I^2) e intervalo de confiança correspondente (IC 95%) para avaliar a quantidade de heterogeneidade na amostra incluída (com valores de 25, 50 e 75% indicando baixa, moderada e alta heterogeneidade, respectivamente) ⁴². À medida que o I^2 se aproxima de 100% e o IC não inclui 0%, a hipótese de homogeneidade é rejeitada e a heterogeneidade é mais provável de ter ocorrido.

Análise de subgrupos e variáveis moderadoras

As meta-análises e meta-regressões foram realizadas utilizando o programa *Comprehensive Meta Analysis* (versão 2.2, Biostat™ Inc. Englewood, NJ, EUA). Diferenças entre as variáveis do subgrupo foram testadas pelo teste Q baseado na ANOVA. O risco de viés foi analisado no gráfico de funil com tamanho do efeito *versus* a diferença média padronizada de cada grupo de estudo. Além disso, o método não-paramétrico de Duval e Tweedies e o método de correção por preenchimento também foi utilizado para teste e ajuste de potenciais vieses de publicação.

4.3 Resultados

Características gerais

Foram identificados na busca 1558 artigos nas bases de dados, dos quais 12 estudos foram incluídos na presente meta-análise com nove intervenções que avaliaram o $VO_{2Máx}$, 10 intervenções que quantificaram o número de CD4, cinco que quantificaram dados antropométricos, e quatro que avaliaram variáveis metabólicas

(Figura 1). As características dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela 1. Todos foram testes controlados e randomizados que investigaram o exercício aeróbio ^{14,49,69,73, 74, 75, 76, 77, 68, 78, 79, 80.}

Os exercícios aeróbios utilizados foram: pedalar no cicloergômetro ^{49,69,75}, caminhar ou correr na esteira rolante ^{14,76,78,80} e realizar simulação de caminhada em ergômetro de membros superiores e inferiores ⁷³. A média de duração do treinamento foi de $11,1 \pm 3,7$ semanas, com frequência média de três vezes por semana. O número médio de sessões foi de $32,1 \pm 11,5$, com tempo médio de duração cada sessão de $39 \pm 12,7$ minutos. A intensidade variou entre 50% a 85% do $VO_{2MÁX}$ ^{49,68,69,73,74,75,78,80} e 40% a 80% da frequência cardíaca máxima ^{14,76,77}. A qualidade dos estudos avaliada pela escala TESTEX apresentou escore médio de $8,7 \pm 1,2$ pontos (Tabela 2). A amostra total foi composta por 525 pessoas (78,2% do sexo masculino), com tempo médio conhecido da infecção pelo vírus HIV de 66,9 meses, todos sob terapia antirretroviral, sedentários, com $VO_{2máx}$ pré treinamento médio de $30,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, idade média de $38,7 \pm 7,5$ anos e número médio de células CD4 de $467,8 \text{ células/mm}^3$.

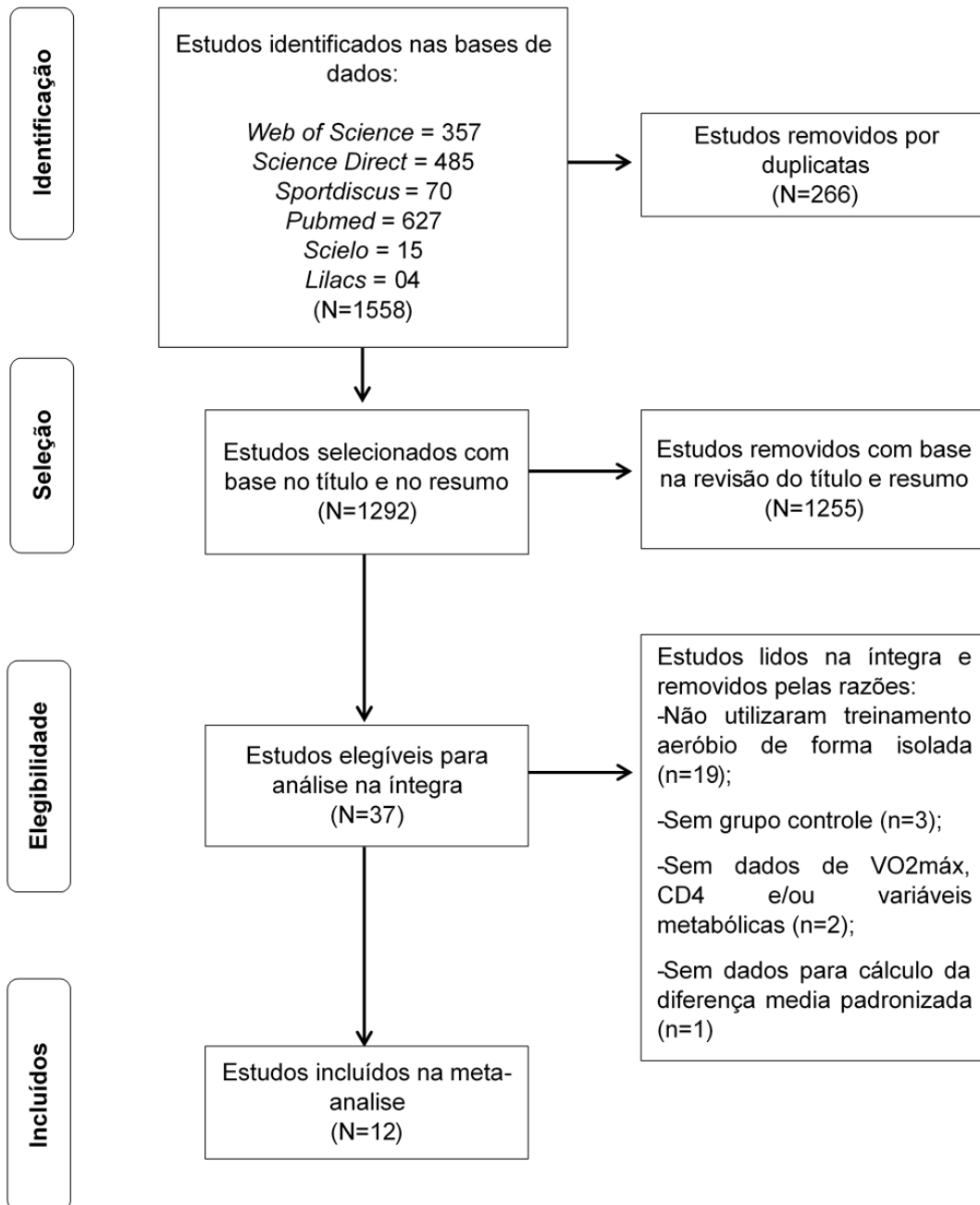


Fig. 1 Diagrama de fluxo dos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise

Tabela 1 Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise

Autor/ano	Participantes incluídos no final da análise	Informações do treinamento	Efeitos do TA
Baigis, et al. 2002	Experimental, n=52 Controle n=47	15 semanas 3xsem/20min Simulador de caminhada Contínuo 75-85% $VO_{2máx}$	↔ $VO_{2máx}$ ↔ CD4
Ezema, et al. 2014	Experimental n=17 Controle n=16	8 semanas 3xsem/45-60min Esteira rolante Contínuo 60-79% FCres	↑ $VO_{2máx}$ ↑ CD4
LaPerriere, et al. 1990	Experimental n=10 Controle n=7	5 semanas 3xsem/45min Cicloergômetro Contínuo 80% $VO_{2máx}$	↔ CD4
Lindegaard, et al. 2008	Experimental n=8 Controle n=10	16 semanas 3xsem/35min Não menciona o tipo de exercício 65-75% $VO_{2máx}$	↑ $VO_{2máx}$
Lox, et al. 1995	Experimental n=11 Controle n=10	12 semanas 3xsem/24min Cicloergômetro Contínuo 50-80% $VO_{2máx}$	↔ CD4
Lox, et al. 1996	Experimental n=11 Controle n=10	12 semanas 3xsem/24min Cicloergômetro Contínuo 50-80% $VO_{2máx}$	↑ P $VO_{2máx}$
Maduagwu, et al. 2015	Experimental n=32 Controle n=32	12 semanas 3xsem/40min Esteira rolante Contínuo 50-75% FCres	↑ CD4 ↓ TG ↑ HDL

McDermott, et al. 2016	Experimental n=5 Controle n=6	16 semanas 3xsem/40min Não menciona o tipo de exercício 40-75% FCres	↔ VO ₂ máx
Perna, et al. 1999	Experimental n=18 Controle n=10	12 semanas 3xsem/45min Cicloergômetro Intervalado 70-80% VO ₂ máx	↑ VO ₂ máx ↑ CD4
Smith, et al. 2001	Experimental n=30 Controle n=30	12 semanas 3xsem/30min Esteira rolante Contínuo 60-80% VO ₂ máx	↑ VO ₂ máx ↔ CD4
Stringer, et al. 1998	Experimental n=9/9 Controle n=18	6 semanas 3xsem/60min Cicloergômetro Contínuo Não menciona valores de intensidade	↑ VO ₂ máx ↔ CD4
Terry, et al. 2006	Experimental n=15 Controle n=15	12 semanas 3xsem/60min Esteira Rolante Contínuo 70-85% VO ₂ máx	↑ VO ₂ máx ↔ CD4 ↔ TG ↔ HDL

NA = não avaliado; sem= semanas; x/sem= dias por semana; ↓ = redução ↑ = aumento; ↔ = sem alterações; TG = triglicerídeos;

Tabela 2 Qualidade dos estudos avaliados pela escala TESTEX.

Estudos	*Critérios												Total (15)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
Baigis, et al. 2002	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	10
Ezema, et al. 2014	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	8
LaPerriere, et al. 1990	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	8
Lindegaard, et al. 2008	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	10
Lox, et al. 1995	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	8
Lox, et al. 1996	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	8
Maduagwu, et al. 2015	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	10
McDermott, et al. 2016	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	10
Perna, et al. 1999	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	8
Smith, et al. 2001	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	10
Stringer, et al. 1998a	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	7
Terry, et al. 2006	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	9

**As definições de cada critério podem ser encontradas na referência 72*

Efeitos do TA

Foram realizadas meta-análises com 28 intervenções sobre o $VO_{2MÁX}$ número de células CD4, peso corporal, colesterol HDL e triglicerídeos. As Figuras 2 a 6 ilustram o tamanho dos efeitos para $VO_{2MÁX}$, células CD4, colesterol HDL, triglicerídeos e peso corporal com a presença de grupo controle, respectivamente. No geral, foram detectados ganhos no $VO_{2MÁX}$ com tamanho de efeito geral de 1,050 (0,455-1.64; $p < 0,001$; ~13,1%), aumento na contagem de células CD4 com um tamanho de efeito geral de 0.402 (0,203–0,601; $p < 0,001$; ~8,7%), nenhuma alteração dos triglicerídeos ($p = 0,10$) ou colesterol HDL ($p = 0,26$). A estatística I^2 demonstrou alta heterogeneidade para os estudos que investigaram o $VO_{2MÁX}$ ($I^2 = 81.7\%$; $p < 0.001$), moderada heterogeneidade para àqueles que investigaram

HDL ($I^2=64\%$; $p=0.09$) e triglicéridos ($I^2=66.8\%$; $p=0.08$), enquanto baixa heterogeneidade para os estudos que investigaram CD4 ($I^2=0.0$; $p=0.49$) e peso corporal ($I^2=0.0$; $p=0.99$).

Figura 2 Tamanho de efeito dos ensaios relacionados ao $VO_{2MÁX}$

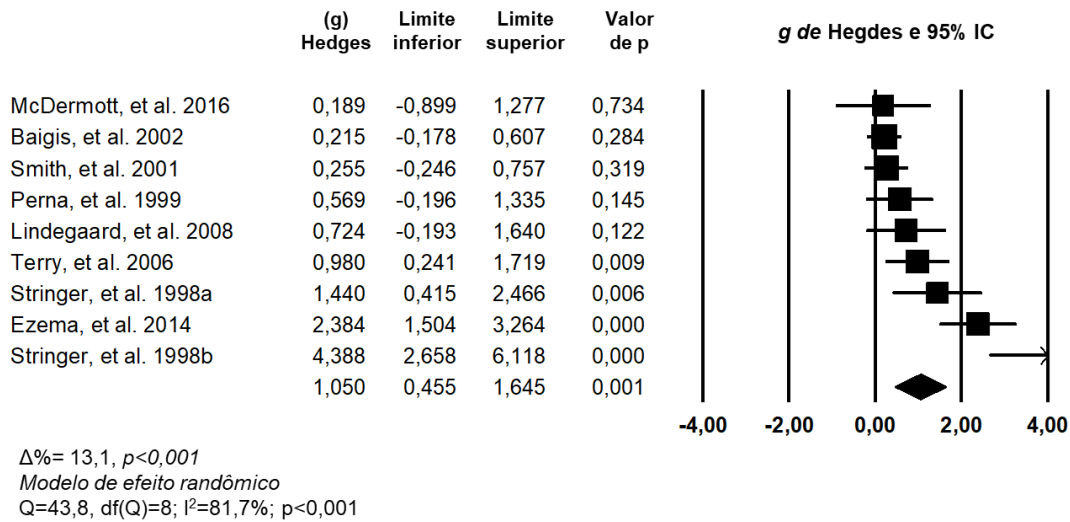


Figura 3 Tamanho de efeito dos ensaios relacionados ao número de células CD4

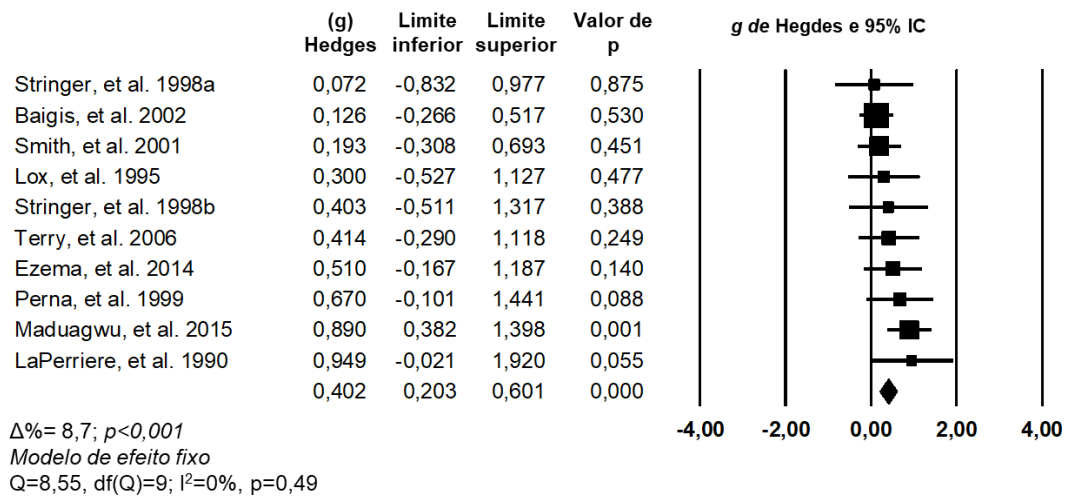
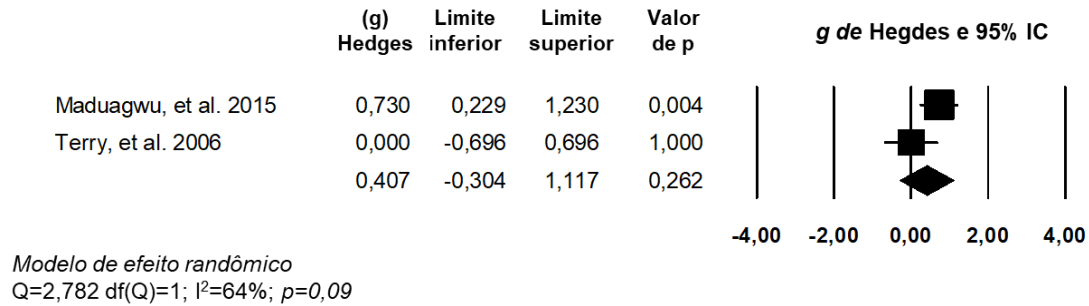
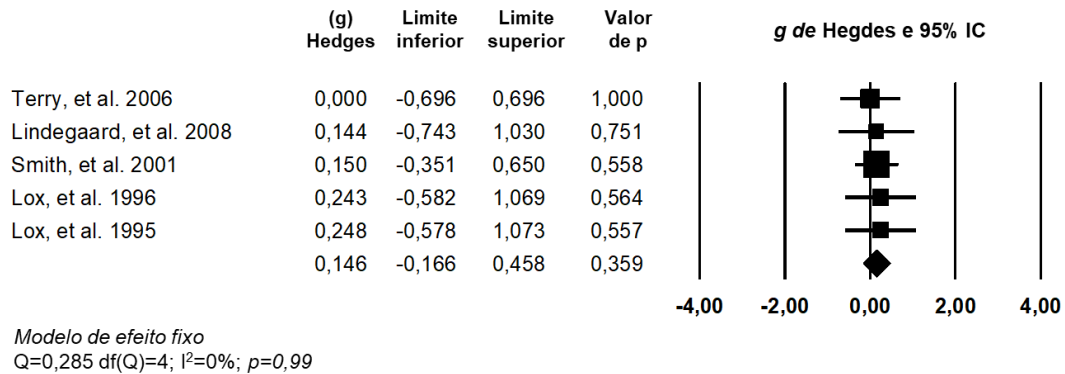
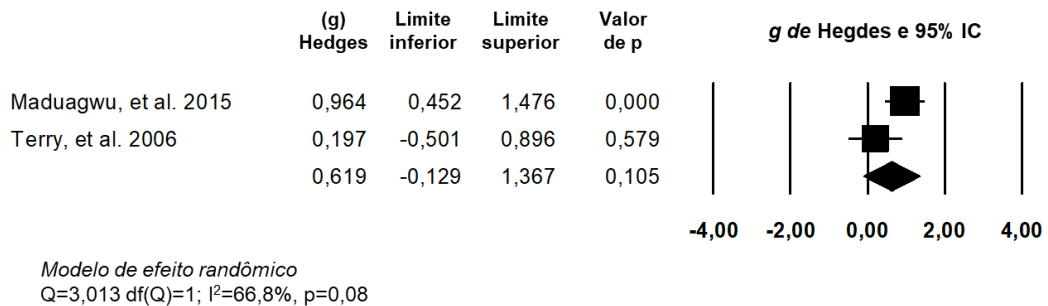


Figura 4 Tamanho de efeito dos ensaios relacionados ao perfil metabólico (HDL)**Figura 6** Tamanho de efeito dos ensaios relacionados ao peso corporal (Kg)**Figura 5** Tamanho de efeito dos ensaios relacionados ao perfil metabólico (Triglicerídeos)

A Tabela 3 detalha os moderadores para os efeitos sobre o $VO_{2m\acute{a}x}$. Os tamanho de efeitos relacionados ao $VO_{2m\acute{a}x}$ foram influenciados pela duração total do treinamento, nível inicial de $VO_{2m\acute{a}x}$ e escore obtido na escala TESTEX.

Tabela 3 Análise da meta-regressão mista da relação entre o treinamento aeróbio e a aptidão aeróbia

$VO_{2M\acute{A}X}$	N (ENSAIOS)	SLOPE	valor de p
N amostral	09	-0,028	0,15
Idade (anos)	09	-0,021	0,73
Duração do treinamento (semanas)	09	-0,228	<0,001*
Duração da sessão (minutos)	09	0,031	0,13
$VO_{2M\acute{A}X}$ PRÉ	07	-0,156	<0,001*
ESCALA TESTEX	09	-0,6477	<0,001*

N = número; * Diferença significativa sob o tamanho de efeito geral ($p < 0,01$);

Para cada semana adicional de treinamento, cada unidade adicional no $VO_{2m\acute{a}x}$ inicial, e cada unidade adicional no escore da escala TESTEX, corresponderam em reduções de 0,228 ($p < 0,001$), 0,156 ($p < 0,001$) e 0,6477 ($p < 0,001$), respectivamente no tamanho de efeito relacionado as modificações do $VO_{2m\acute{a}x}$.

As variáveis incluídas nas análises de subgrupo foram duração do treinamento e nível inicial de $VO_{2m\acute{a}x}$ (Tabela 4).

Tabela 4 Análise de subgrupos para os efeitos do TA sob a aptidão aeróbia**VO₂MÁX**

Variável	N (ensaios)	Tamanho de efeito	Variância
Duração do treinamento (semanas)			
6	02	2,829	2,165
8 a 12	04	1,003	0,189
15 a 16	03	0,283	0,031
VO ₂ MÁX PRÉ			
23 a 29	02	1,463	0,823
30 a 32	03	0,543	0,068
33 a 35	02	0,243	0,054

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre as categorias.

A Tabela 5 detalha os moderadores para os efeitos sobre as células CD4. O tamanho de efeitos relacionados CD4 foi influenciado pelo nível inicial de células CD4.

Cada unidade adicional no número de células iniciais correspondeu ao aumento de 0,001 ($p=0,02$) no tamanho de efeito relacionado as CD4.

Tabela 5 Análise da meta-regressão com modelo fixo da relação entre o treinamento aeróbio e número de células CD4**CD4**

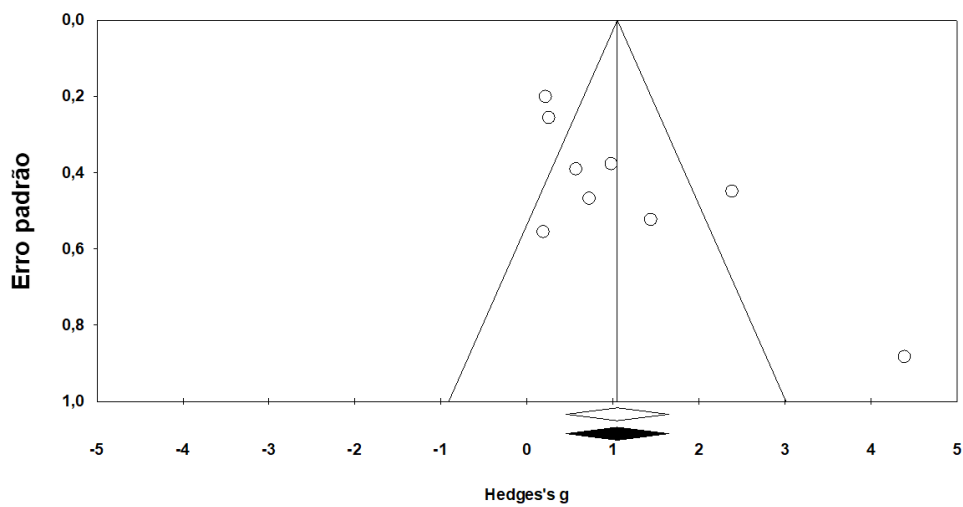
Variável	N (ENSAIOS)	SLOPE	valor de p
N amostral	10	-0,003	0,16
Idade	10	0,016	0,77
Duração do treinamento (sem)	10	-0,038	0,26
Duração da sessão (min)	10	0,010	0,16
CD4 PRÉ	10	0,001	0,02*
ESCALA TESTEX	10	0,042	0,65

N = número; *Diferença significativa sob o tamanho de efeito geral ($p<0,05$)

Viés de publicação

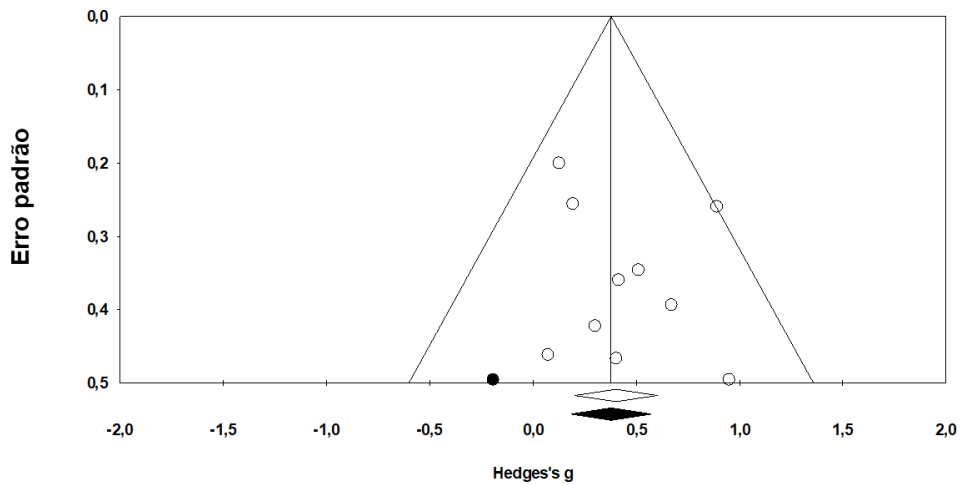
O efeito de viés de publicação foi conduzido pela verificação do gráfico em funil combinada com a correção de preenchimento de Duval e Tweedie, o qual pode ser observado nas figura 7 e 8, para $VO_{2máx}$ e CD4, respectivamente. Nenhum viés de publicação foi identificado para o $VO_{2máx}$ (g observado= 1.05, sem ajuste) e contagem de células CD4, (g observado= 0.402, g ajustado= 0.377, um ensaio ajustado).

Figura 7 Gráfico de funil do erro padrão por Hedges ($VO_{2MÁX}$)



*Duval e Tweedie – Valor observado: 1,050; *Não houve ajuste;*

Figura 8 Gráfico funil do erro padrão por Hedges (Células CD4)



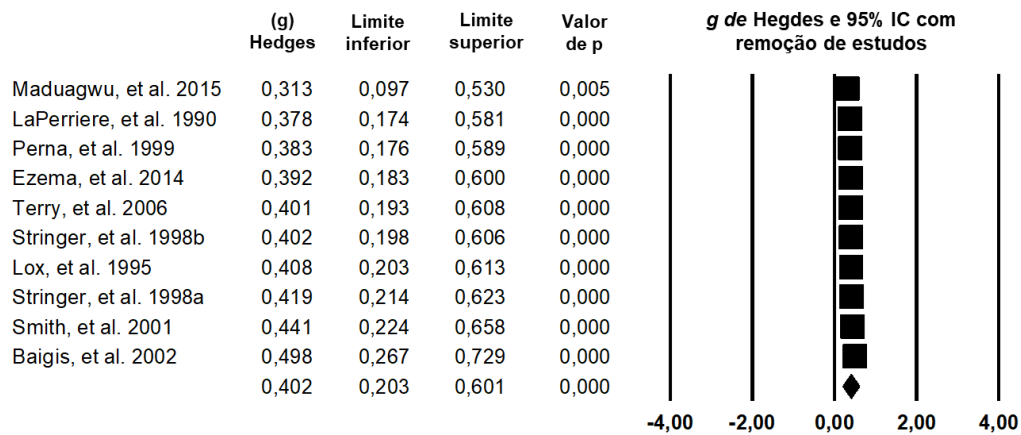
Análise sensitiva

A análise sensitiva com remoção de estudos sobre os tamanhos de efeito de VO₂máx e CD4 (figuras 9 e 10, respectivamente) não apresentou influência sobre os resultados.

Figura 9 Análise sensitiva com remoção de estudos sobre os tamanhos de efeitos dos ensaios relacionados ao VO₂MÁX

	(g) Hedges	Limite inferior	Limite superior	Valor de p	g de Hedges e 95% IC com remoção de estudos
Stringer, et al. 1998b	0,793	0,308	1,279	0,001	
Ezema, et al. 2014	0,832	0,296	1,368	0,002	
Stringer, et al. 1998a	1,009	0,372	1,647	0,002	
Terry, et al. 2006	1,077	0,403	1,750	0,002	
Lindegaard, et al. 2008	1,104	0,442	1,766	0,001	
Perna, et al. 1999	1,133	0,457	1,809	0,001	
McDermott, et al. 2016	1,154	0,508	1,800	0,000	
Smith, et al. 2001	1,197	0,493	1,900	0,001	
Baigis, et al. 2002	1,205	0,508	1,901	0,001	
	1,050	0,455	1,645	0,001	

Figura 10 Análise sensível com remoção de estudos dos tamanhos de efeitos dos ensaios relacionados a CD4



4.4. Discussão

Os principais achados deste estudo foi que o TA parece ser efetivo em aumentar o $VO_{2máx}$ e número total de células CD4, enquanto não apresentou alterações nos níveis de triglicerídeos e HDL em pacientes HIV+. Todavia, vale ressaltar que maior tempo de treinamento, maior nível de condicionamento físico inicial ($VO_{2máx}$) e maior qualidade dos estudos, moderaram negativamente a magnitude dos efeitos do TA sobre a melhoria do $VO_{2máx}$. Enquanto, maiores níveis de CD4 pré treinamento foram capazes de moderar positivamente a magnitude dos efeitos do TA sobre o número de células CD4.

Apesar de estudos prévios de revisões sistemáticas²² e de meta-análise^{23,32} reportarem o TA como uma modalidade segura de treinamento para sujeitos HIV+ e capaz de melhorar a aptidão aeróbia, parâmetros morfológicos e parâmetros imunológicos, estudos meta-analíticos que tenham investigado potenciais moderadores desses desfechos não foram identificados na literatura.

Para além disso, os únicos estudos de meta-análise disponíveis na literatura^{23,32} sobre os efeitos do TA em pessoas HIV+, apresentaram seus resultados a partir da análise de estudos que combinaram o TA e o treinamento de força⁴⁷, estudos que incluíram exercícios de fortalecimento muscular durante a rotina do TA⁸¹ e/ou trabalhos acadêmicos⁸², o que poderia limitar a inferência sobre

os efeitos isolados do TA ou ainda gerar resultados questionáveis pela falta de padronização sobre os modelos de estudos incluídos.

TA e aptidão aeróbia ($VO_{2máx}$)

Pessoas HIV+ tendem a apresentar níveis baixos de condicionamento físico, sobretudo na capacidade aeróbia, a qual pode ser expressada pela capacidade máxima do organismo em transportar e ofertar oxigênio aos tecidos durante um dado esforço físico ($VO_{2máx}$)^{83, 84, 85}. Os mecanismos específicos para esse comprometimento no condicionamento aeróbio ainda não foram totalmente elucidados, entretanto, especula-se que tal condição pode estar associada ao curso da infecção pelo HIV, uso da TARV, distúrbios neuromusculares, anormalidades cardíacas e/ou respiratórias, anemia, consumo de fumo e inatividade física^{83,85}.

Nesse sentido, de forma complementar às principais análises de nosso estudo, foi verificado também a condição aeróbia prévia dos sujeitos submetidos ao TA. Como resultado dessa análise, nossos achados apresentaram concordância com os dados da literatura vigente, os quais, identificamos baixa aptidão aeróbia⁸⁶ e consequente *déficit* aeróbio funcional de 29,3%, calculado a partir de fórmulas específicas para idade e gênero⁸⁷, ao considerar a idade média, gênero predominante masculino e valor inicial médio de $VO_{2máx}$ de $30,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ das pessoas HIV+ submetidas ao TA e conforme especificado no estudo de Hand et.al (2008)⁸⁸. Uma hipótese para esses piores indicadores de aptidão aeróbia em pessoas HIV+, pode ser pautada na inatividade física⁸³, uma vez que todos os estudos incluídos foram realizados envolvendo amostras sedentárias. Para além disso, embora todas as pessoas submetidas ao TA estivessem sobre TARV, a insuficiência de informações específicas sobre características amostrais, bem como a ausência de análises categorizadas em gêneros e/ou idades, classes de medicamentos, por exemplo, limitam maiores conclusões.

Por outro lado, estudos isolados^{14,68,74,78,79,80}, de revisão sistemática²² e de meta-análise^{23,32} reportam que de forma crônica a prática regular do exercício aeróbio é capaz de melhorar o $VO_{2máx}$ em pessoas HIV+. Em um recente estudo de meta-análise²³, os autores identificaram em uma amostra de 276 pessoas distribuídas em cinco estudos, que o exercício aeróbio realizado de forma contínua ou intervalada, por 20 minutos, três vezes na semana por pelo menos cinco

semanas de treinamento foi capaz de melhorar o $VO_{2m\acute{a}x}$ em $2,63 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Contudo, vale mencionar que um dos estudos incluídos na análise dos autores⁸¹ contemplou a prática de exercícios de fortalecimento muscular de forma concomitante ao TA, o que pode gerar questionamentos sobre os efeitos isolados do TA. Além disso, a ausência de análise de subgrupos impossibilita inferir se variáveis relacionadas ao TA, característica da amostra ou dos estudos moderaram tais resultados.

Sendo assim, nossa investigação além de complementar, extrapola os resultados disponíveis até o momento na literatura, por demonstrar que o TA isolado independentemente de ser realizado no cicloergômetro ou na esteira rolante, de forma contínua ou intervalada, pelo tempo médio de 40 minutos, três vezes na semana, por pelo menos 11 semanas, na intensidade entre 50% a 85% do $VO_{2M\acute{A}X}$ ou de 40% a 80% da frequência cardíaca máxima foi capaz de melhorar o $VO_{2m\acute{a}x}$ em $4,4 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (cerca de 13%) comparado ao grupo controle. Embora, a literatura vigente não apresente o impacto da melhora do $VO_{2m\acute{a}x}$ na sobrevida de pessoas HIV+, uma declaração política da Associação Americana do Coração⁸⁹, a qual teve como um dos objetivos identificar a influência do nível de aptidão física sobre a prevalência de doenças cardiovasculares, reportou que a melhora em cerca de $3,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ no $VO_{2m\acute{a}x}$ está associada com aumento de 10% a 25% na sobrevida da população em geral. Com isso, tal informação em conjunto com nossos resultados reforçam a importância do TA como coadjuvante no tratamento de pessoas HIV+.

Mais ainda, nossa revisão foi o primeiro estudo a verificar a influência de possíveis variáveis moderadoras do tamanho do efeito do TA sobre a aptidão aeróbia. A análise de meta-regressão demonstrou que a magnitude da melhora do $VO_{2m\acute{a}x}$ foi influenciada pelo nível inicial de $VO_{2m\acute{a}x}$, tempo de treinamento e qualidade dos estudos. Sobre isso, estudos experimentais^{90, 91, 92, 93} têm demonstrado de forma consistente que quanto menor o nível inicial de $VO_{2m\acute{a}x}$, maior a responsividade aos efeitos do TA sobre a magnitude da melhora da aptidão aeróbia. A explicação para tal fenômeno ainda não foi elucidada na literatura, porém alguns autores⁹⁴ especulam que exista um limiar de intensidade para melhora do $VO_{2m\acute{a}x}$ que se relaciona com a aptidão aeróbia inicial do praticante, entretanto, outros autores não acreditam na existência de tal limiar⁹⁵.

Outra variável moderadora dos efeitos do TA sobre a aptidão aeróbia foi o tempo de treinamento, o qual para cada semana adicional de treinamento foi identificado redução na magnitude de melhora no $VO_{2máx}$ em cerca de 21% (0,228; $p < 0.001$). Acredita-se, que pessoas sedentárias submetidas ao TA tendem a apresentar maiores alterações cardiovasculares nas semanas iniciais do treinamento⁸⁴, e que a exposição crônica ao TA em uma dada intensidade não promove efeitos adicionais à aptidão aeróbia, já que a melhora do $VO_{2máx}$ também se relaciona ao aumento linear da intensidade.

Vale ressaltar, que a literatura se apresenta escassa no que diz respeito aos efeitos das inúmeras variáveis que envolvem o TA em pessoas HIV+ e que em nosso estudo tal fato não pôde ser constatado por insuficiência de informações apresentadas pelos estudos incluídos. Para tal, ratificando nossos achados, Hickson et.al.⁹⁵, ao investigarem o período de aumento do $VO_{2máx}$ em resposta a um programa de TA que envolveu a realização de exercícios em cicloergômetro ou esteira rolante por jovens saudáveis, três vezes por semana, a 90-100% do $VO_{2máx}$, por nove semanas, também identificaram menor efeito do TA sobre a magnitude de melhora do $VO_{2máx}$ com a progressão do treinamento. Os autores identificaram melhora de apenas 8% a partir da quarta semana de treinamento *versus* melhora no $VO_{2máx}$ de 14% nas primeiras três semanas.

Por fim, a qualidade dos estudos avaliada pela escala TESTEX também foi considerada um moderador de tamanho de efeito relacionado a magnitude de alterações no $VO_{2máx}$. Dentre os escores de qualidade obtidos pelos estudos (média de 8,7 [7 a 10]), foi demonstrado que para cada unidade adicional nos escores de qualidade, o tamanho de efeito geral tende a apresentar reduções em cerca de 60% (0,64; $p < 0,001$). Outra observação a ser considerada além dos escores absolutos obtidos, é a respeito da falta de padrão entre os critérios pontuados na escala TESTEX entre os estudos, inclusive entre àqueles que apresentaram o mesmo escore absoluto, fato que reforça a heterogeneidade de 81,7% identificada entre os delineamentos metodológicos. Com isso, fica limitada maiores inferências sobre a influência combinada e/ou isolada de cada critério da escala TESTEX sobre o tamanho de efeito geral do TA sob o $VO_{2máx}$.

Desse modo, estudos controlados e randomizados, que apresentem transparência de informações sobre os delineamentos metodológicos, que sejam estruturados a partir de critérios de qualidade previamente definidos, como por

exemplo da escala TESTEX, embora tendem a apresentar maior rigor na identificação de resultados estatisticamente significativos, estão associados a maior validade e confiabilidade dos resultados encontrados, o que aumenta por sua vez a validade interna e externa dos experimentos.^{96,97,98}

TA e células CD4

Uma das características que se destacam com a infecção pelo HIV é a supressão do sistema imunológico, especialmente pela redução na produção e destruição aumentada de células CD4, que podem apresentar valores inferiores de 200 células por milímetros cúbicos³. Por outro lado, com o advento da TARV é possível atenuar esse impacto no sistema imunológico e até mesmo atingir um restabelecimento do número de células CD4^{64,99}. Em nossa revisão por exemplo, os participantes HIV+ apresentaram valores médio iniciais de 467,8 células/mm³, valores esses considerados próximos da normalidade e possivelmente em resposta ao uso regular da TARV^{3,64,99}.

Adicionalmente, a meta-análise realizada em nosso estudo para verificar os efeitos do TA sobre o número de células CD4 demonstrou melhora em cerca de 8,7% no número total de células/mm³ e influência moderadora do número inicial de células sobre o tamanho de efeito geral, apontando que quanto melhor for a condição imunológica da pessoa previamente ao TA, maior a magnitude de resposta. Entretanto, tais dados não são suficientes para determinar se esta resposta foi exclusivamente devido ao TA ou a uma combinação de outros fatores como a TARV³. Por exemplo, dos nove estudos^{14,49,68,69,73,76,78,79,80} meta-analisados nesta revisão que analisaram os efeitos do TA sobre as células CD4, seis deles^{49,69,73,78,79,80} não apresentaram alterações no número de células CD4 com o TA, enquanto apenas três^{14,68,76} apresentaram alguma melhora.

Ao encontro dessas informações, O'Brien et. al. (2016)²³, que se propuseram a investigar a efetividade do TA em adultos HIV+ em sua meta-análise, por exemplo, não identificaram quaisquer modificações significativas no números de células CD4 a partir do TA, bem como também não conseguiram determinar a

magnitude de influência da TARV sobre os desfechos imunológicos. Acredita-se, que as inúmeras possibilidades de combinação entre os antirretrovirais, bem como a comum heterogeneidade clínica apresentada entre as pessoas HIV+, somados a insuficiência de informações detalhadas apresentadas pelos estudos incluídos no estudo de O'Brien et. al. (2016)²³ e na presente revisão sejam os principais fatores que impossibilitam verificar a influência isolada da TARV sobre os resultados apresentados.

TA e parâmetros metabólicos (HDL e Triglicerídeos)

Outra característica comum apresentada por pessoas HIV+ em função do curso da infecção e do uso crônico da TARV, são as alterações metabólicas, como redução do HDL e aumento do LDL, colesterol total e triglicerídeos^{100,101,102,103}. Em nosso estudo, a amostra participante apresentou nível inicial médio de triglicerídeos de 252,7 mg/dL e de HDL de 38,9 mg/dL, valores de 68,5% acima e cerca de 3% abaixo da normalidade, respectivamente, conforme valores normativos da Associação Americana do Coração (*American Heart Association – AHA*)¹⁰⁴ e Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁰⁵, que preconizam níveis de triglicerídeos maior ou igual a 150 mg/dl e de HDL abaixo de 40 mg/dl como anormais e de risco para o desenvolvimento de dislipidemias e doenças cardíacas.

Embora, a farmacoterapia apresente sucesso para o tratamento das disfunções metabólicas da população de modo geral^{104,105,106}, em pessoas HIV+ o uso de drogas para tratar tais disfunções metabólicas exige maior cautela, uma vez que, interações medicamentosas com a TARV podem resultar em efeitos adversos graves, como por exemplo, miopatias e disfunções hepáticas^{107,108,109,110}. Com isso, alterações no estilo de vida, como aderência a um programa alimentar específico que atenda às necessidades da pessoa HIV+ e a prática regular de exercícios físicos têm sido indicados como estratégias complementares, ou ainda, alternativas ao uso de medicamentos que possam apresentar interações indesejáveis com a TARV^{2,12,23,105,111}.

Diante do exposto, convém ressaltar que embora alguns autores⁷⁶ apontem para melhora do perfil metabólico em pessoas HIV+ submetidas ao TA a

longo prazo, outros não identificaram quaisquer alterações⁸⁰. Não obstante, em última análise nossa metarregressão sobre os efeitos do TA sobre níveis séricos de triglicerídeos e colesterol HDL não apresentou significância estatística.

Todavia, é oportuno frisar que provavelmente nossa revisão sistemática foi a única até o momento que investigou de forma meta-analítica estudos randomizados e controlados que se propuseram a analisar o impacto isolado do TA sobre tais parâmetros metabólicos, e que ainda por falta de transparência nos delineamentos metodológicos não se pode afirmar se a manipulação das variáveis do TA (FIIT) e/ou características específicas da amostra (tempo de infecção, tempo de tratamento tipo da TARV) poderiam ser moderadoras do tamanho de efeito encontrado. Similarmente, estudos prévios de revisão sistemática com meta-análise^{23,32}, também observaram insuficiência de dados para tratamento estatístico no que tange os parâmetros metabólicos.

4.5 Conclusão

Os resultados desta presente revisão sistemática com meta-análises sugerem que TA parece ser efetivo em aumentar o $VO_{2máx}$ e número total de células CD4, enquanto não apresentou alterações nos níveis de triglicerídeos e HDL em pacientes HIV+. Para tanto, o programa de TA deve ser realizado em torno de 10 a 11 semanas, com frequência de três vezes por semana, tempo médio de duração das sessões de 40 minutos e intensidade entre 50% a 85% do $VO_{2MÁx}$ ou 40% a 80% da frequência cardíaca máxima, independente do ergômetro a ser utilizado.

5 Considerações finais

A partir desse presente estudo composto de duas extensas revisões sistemáticas que tiveram como objetivos principais investigar e aplicar modelos meta-analíticos em estudos randomizados e controlados que abordaram o TA e TR em pacientes HIV+, constatou-se que o TR pode melhorar a força muscular e a contagem de células CD4, mas não a massa magra corporal em pacientes HIV+, enquanto o TA é capaz de melhorar a aptidão aeróbia pelo aumento do $VO_{2máx}$ e aumentar o número de células CD4. Nesse sentido, para que os resultados possam ocorrer de forma consistente e sem riscos para saúde da pessoa HIV+, sugere-se aos profissionais envolvidos com a prescrição do exercício físico, que o regime de treinamento resistido seja prescrito idealmente por cerca de 24 semanas, incluindo 5-11 exercícios, realizados com carga correspondente a 60-90% 1-RM e 3-4 séries de 4-15 repetições, enquanto o treinamento aeróbio seja prescrito pelo menos três vezes por semana, ± 40 minutos de duração e intensidade entre 50% a 85% do $VO_{2MÁx}$ ou 40% a 80% da frequência cardíaca máxima, a qual deve ser atingida gradualmente.

Já para os pesquisadores envolvidos com os projetos sobre os efeitos do exercício físico nas pessoas HIV+, sugere-se que em seus futuros ensaios controlados e randomizados se atentem para o levantamento de características detalhadas da amostra, resultados individualizados e/ou categorizados por gêneros, classes de medicamentos, monitorização do grupo controle, aplicação de intensidade relativamente constantes e análise cega de pelo menos um dos principais resultados pelo avaliador, uma vez que, tais fatores proporcionarão análises isoladas de potenciais moderadores dos resultados e aumentarão os escores de qualidade desses estudos quando avaliados por escalas de qualidade.

6 Referências

1. HIV/AIDS, J. U. N. P. O. Fact sheet - Latest statistics on the status of the AIDS epidemic. 2016. Disponível em: < <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> >.
2. DUDGEON, W. D. et al. Physiological and psychological effects of exercise interventions in HIV disease. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 18, n. 2, p. 81-98, 2004. ISSN 1087-2914.
3. MAARTENS, G.; CELUM, C.; LEWIN, S. R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **The Lancet**, v. 384, n. 9939, p. 258-271, 2014. ISSN 0140-6736.
4. HIV/AIDS, J. U. N. P. O. Global AIDS update 2016. **Geneva: UNAIDS**, 2016. Disponível em: < <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016> >.
5. NON, L. R.; ESCOTA, G. V.; POWDERLY, W. G. HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities. **Translational Research**, v. 183, p. 41-56, 2017. ISSN 1931-5244.
6. NDUKA, C. et al. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a systematic review and meta-analysis. **International journal of cardiology**, v. 199, p. 307-318, 2015. ISSN 0167-5273.
7. GUTIERREZ, J.; ALBUQUERQUE, A. L. A.; FALZON, L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. **PloS one**, v. 12, n. 5, p. e0176686, 2017. ISSN 1932-6203.
8. SASHINDRAN, V.; CHAUHAN, R. Antiretroviral therapy: Shifting sands. **medical journal armed forces india**, v. 72, n. 1, p. 54-60, 2016. ISSN 0377-1237.

9. XU, Y.; CHEN, X.; WANG, K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 11, n. 8, p. 530-540, 2017. ISSN 1933-1711.
10. APOSTOLOVA, N. et al. Efavirenz: What is known about the cellular mechanisms responsible for its adverse effects. **European journal of pharmacology**, v. 812, p. 163-173, 2017. ISSN 0014-2999.
11. DAVE JA, C. K., MICKLESFIELD LK, MAARTENS G, LEVITT NS. Antiretroviral Therapy, Especially Efavirenz, Is Associated with Low Bone Mineral Density in HIV-Infected South Africans. **PLoS One**, v. 10, n. 12, p. 9, 2015. ISSN 1932-6203.
12. HALPIN, S. N. et al. Complementary and Alternative Medicine Among Persons living with HIV in the Era of Combined Antiretroviral Treatment. **AIDS and Behavior**, p. 1-5, 2017. ISSN 1090-7165.
13. AFFAIRS, U. S. D. O. V. Exercise Resources for HIV Positive People [U.S. Department of Veterans Affairs]. 2016. Disponível em: < <http://www.hiv.va.gov/patient/daily/exercise/index.asp> >.
14. EZEMA, C. et al. Effect of aerobic exercise training on cardiovascular parameters and CD4 cell count of people living with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome: A randomized controlled trial. **Nigerian journal of clinical practice**, v. 17, n. 5, p. 543-548, 2014. ISSN 1119-3077.
15. FILLIPAS, S. et al. A six-month, supervised, aerobic and resistance exercise program improves self-efficacy in people with human immunodeficiency virus: a randomised controlled trial. **Australian Journal of Physiotherapy**, v. 52, n. 3, p. 185-190, 2006. ISSN 0004-9514.

16. GARCIA, A. et al. Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. **Journal of sports sciences**, v. 32, n. 8, p. 785-792, 2014. ISSN 0264-0414.
17. MILES, M. et al. Strength, workload, anaerobic intensity and the immune response to resistance exercise in women. **Acta physiologica scandinavica**, v. 178, n. 2, p. 155-163, 2003. ISSN 1365-201X.
18. MENDES, E. L. et al. Treinamento físico para indivíduos HIV positivo submetidos à HAART: efeitos sobre parâmetros antropométricos e funcionais. **Rev. bras. med. esporte**, v. 19, n. 1, p. 16-21, 2013. ISSN 1517-8692.
19. ZANETTI, H. R. et al. Non-linear resistance training reduces inflammatory biomarkers in persons living with HIV: A randomized controlled trial. **European journal of sport science**, p. 1-8, 2016. ISSN 1746-1391.
20. NAKAGAWA, S.; SANTOS, E. S. Methodological issues and advances in biological meta-analysis. **Evolutionary Ecology**, v. 26, n. 5, p. 1253-1274, 2012. ISSN 0269-7653.
21. BORENSTEIN, M., HEDGES, L. V., HIGGINS, J. P. T. AND ROTHSTEIN, H. R. **Introduction to Meta-Analysis**. 2009. 413 ISBN 9780470057247.
22. 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. 1157-1167, 2013. ISSN 1807-5932.
23. 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. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 182, 2016. ISSN 1471-2334.

24. O'BRIEN, K. K. et al. Effectiveness of Progressive Resistive Exercise (PRE) in the context of HIV: systematic review and meta-analysis using the Cochrane Collaboration protocol. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 268, 2017. ISSN 1471-2334.
25. CICCULO, J. T.; JOWERS, E. M.; BARTHOLOMEW, J. B. The benefits of exercise training for quality of life in HIV/AIDS in the post-HAART era. **Sports medicine**, v. 34, n. 8, p. 487-499, 2004. ISSN 0112-1642.
26. O'BRIEN, K. et al. Effects of progressive resistive exercise in adults living with HIV/AIDS: systematic review and meta-analysis of randomized trials. **AIDS care**, v. 20, n. 6, p. 631-653, 2008. ISSN 0954-0121.
27. KIETRYS, D.; GALANTINO, M. L. Can progressive resistive exercise improve weight, limb girth, and strength of individuals with HIV disease? **Physical therapy**, 2013. ISSN 0031-9023.
28. 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 & Fitness**, v. 13, n. 1, p. 49-56, 2015. ISSN 1728-869X.
29. WOOTEN, J. S. et al. Intensive lifestyle modification reduces Lp-PLA2 in dyslipidemic HIV/HAART patients. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 45, n. 6, p. 1043, 2013.
30. MCFARLIN, B. K. et al. Chronic resistance exercise training improves natural killer cell activity in older women. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60, n. 10, p. 1315-1318, 2005. ISSN 1079-5006.
31. PÉREZ-MORENO, F. et al. Benefits of exercise training in Spanish prison inmates. **International journal of sports medicine**, v. 28, n. 12, p. 1046-1052, 2007. ISSN 0172-4622.

32. O'BRIEN, K. et al. Aerobic exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 8, n. 8, 2010.
33. YAHIAOUI, A.; MCGOUGH, E. L.; VOSS, J. G. Development of evidence-based exercise recommendations for older HIV-infected patients. **Journal of the Association of Nurses in AIDS Care**, v. 23, n. 3, p. 204-219, 2012. ISSN 1055-3290.
34. SPENCE, D. et al. Progressive resistance exercise: effect on muscle function and anthropometry of a select AIDS population. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 71, n. 9, p. 644-8, 1990.
35. RIGSBY, L. W. et al. Effects of exercise training on men seropositive for the human immunodeficiency virus-1. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 1992. ISSN 0195-9131.
36. BHASIN, S. et al. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. **JaMa**, v. 283, n. 6, p. 763-770, 2000. ISSN 0098-7484.
37. YARASHESKI, K. E. et al. Exercise training augments the peripheral insulin-sensitizing effects of pioglitazone in HIV-infected adults with insulin resistance and central adiposity. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 300, n. 1, p. E243-E251, 2011. ISSN 0193-1849.
38. NETO, M. G. et al. Effects of Combined Aerobic and Resistance Exercise on Exercise Capacity, Muscle Strength and Quality of Life in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PloS one**, v. 10, n. 9, p. e0138066, 2015. ISSN 1932-6203.
39. MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Syst Rev**, v. 4, n. 1, p. 1, 2015.

40. BECKER, B. J. Synthesizing standardized mean-change measures. **British Journal of Mathematical and Statistical Psychology**, v. 41, n. 2, p. 257-278, 1988. ISSN 2044-8317.
41. CARD, N. A. **Applied meta-analysis for social science research**. Guilford Press, 2011. ISBN 1609185013.
42. HIGGINS, J. P. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ: British Medical Journal**, v. 327, n. 7414, p. 557, 2003.
43. HEDGES, L. V.; OLKIN, I. **Statistical method for meta-analysis**. Academic press, 2014. ISBN 0080570658.
44. BRITO, C. J. et al. Impacto do treinamento resistido na força e hipertrofia muscular em HIV-soropositivos. **Motriz Rev Educ Fís**, v. 19, n. 2, p. 313-24, 2013.
45. SHEVITZ, A. H. et al. A comparison of the clinical and cost-effectiveness of 3 intervention strategies for AIDS wasting. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 38, n. 4, p. 399-406, 2005. ISSN 1525-4135.
46. ZANETTI, H. et al. Does nonlinear resistance training reduce metabolic syndrome in people living with HIV? A randomized clinical trial. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, 2016. ISSN 0022-4707.
47. DOLAN, S. E. et al. Effects of a supervised home-based aerobic and progressive resistance training regimen in women infected with human immunodeficiency virus: a randomized trial. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 11, p. 1225-1231, 2006. ISSN 0003-9926.

48. FARINATTI, P. et al. Effects of a supervised exercise program on the physical fitness and immunological function of HIV-infected patients. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 50, n. 4, p. 511-518, 2010. ISSN 0022-4707.
49. LOX, C. L.; MCAULEY, E.; TUCKER, R. S. Exercise as an intervention for enhancing subjective well-being in an HIV-I population. **Journal of sport and exercise Psychology**, v. 17, p. 345-362, 1995. ISSN 0895-2779.
50. SILVA, N. L. et al. Influence of strength training variables on strength gains in adults over 55 years-old: A meta-analysis of dose–response relationships. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 17, n. 3, p. 337-344, 2014. ISSN 1440-2440.
51. JOHNSON, B. T. et al. Methodological quality of meta-analyses on the blood pressure response to exercise: A review. **Journal of hypertension**, v. 32, n. 4, p. 706-723, 2014. ISSN 0263-6352.
52. YAO, X.; LI, H.; LENG, S. X. Inflammation and immune system alterations in frailty. **Clinics in geriatric medicine**, v. 27, n. 1, p. 79-87, 2011. ISSN 0749-0690.
53. YAO, Y. et al. The effect of a year of highly active antiretroviral therapy on immune reconstruction and cytokines in HIV/AIDS patients. **AIDS research and human retroviruses**, v. 29, n. 4, p. 691-697, 2013. ISSN 0889-2229.
54. COFFEY, V. G.; HAWLEY, J. A. Concurrent exercise training: Do opposites distract? **The Journal of Physiology**, 2016. ISSN 1469-7793.
55. WILSON, J. M. et al. Concurrent training: a meta-analysis examining interference of aerobic and resistance exercises. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 26, n. 8, p. 2293-2307, 2012. ISSN 1064-8011.

56. ERSKINE, R. M.; FLETCHER, G.; FOLLAND, J. P. The contribution of muscle hypertrophy to strength changes following resistance training. **European journal of applied physiology**, v. 114, n. 6, p. 1239-1249, 2014. ISSN 1439-6319.
57. GABRIEL, D. A.; KAMEN, G.; FROST, G. Neural adaptations to resistive exercise. **Sports Medicine**, v. 36, n. 2, p. 133-149, 2006. ISSN 0112-1642.
58. MEDICINE, A. C. O. S. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 41, n. 3, p. 687, 2009. ISSN 1530-0315.
59. LEY, C. et al. Effects of an exercise programme with people living with HIV: research in a disadvantaged setting. **African Journal of AIDS Research**, v. 13, n. 4, p. 313-319, 2014. ISSN 1608-5906.
60. SHEPHARD, R. Physical impairment in HIV infections and AIDS: responses to resistance and aerobic training. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, 2014. ISSN 0022-4707.
61. SOUZA, P. M. L. D. et al. Progressive resistance training in elderly hiv-positive patients: does it work? **Clinics**, v. 63, n. 5, p. 619-624, 2008. ISSN 1807-5932.
62. HILEMAN, C. O.; FUNDERBURG, N. T. Inflammation, Immune Activation, and Antiretroviral Therapy in HIV. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 14, n. 3, p. 93-100, 2017. ISSN 1548-3568.
63. TEERAANANCHAI, S. et al. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. **HIV medicine**, v. 18, n. 4, p. 256-266, 2017. ISSN 1468-1293.
64. YOSHIMURA, K. Current status of HIV/AIDS in the ART era. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 23, n. 1, p. 12-16, 2017. ISSN 1341-321X.

65. BHARGAV, H. et al. Potential yoga modules for treatment of hematopoietic inhibition in HIV-1 infection. **Journal of stem cells**, v. 5, n. 3, p. 129-148, 2010. ISSN 1556-8539.
66. CARSON, V. Prayer, meditation, exercise, and special diets: behaviors of the hardy person with HIV/AIDS. **The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care: JANAC**, v. 4, n. 3, p. 18-28, 1993. ISSN 1055-3290.
67. CHANG, B.-H. et al. The combined effect of relaxation response and acupuncture on quality of life in patients with HIV: a pilot study. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 13, n. 8, p. 807-816, 2007. ISSN 1075-5535.
68. PERNA, F. M. et al. Cardiopulmonary and CD4 cell changes in response to exercise training in early symptomatic HIV infection. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 31, n. 7, p. 973-979, 1999. ISSN 0195-9131.
69. LAPERRIERE, A. R. et al. Exercise intervention attenuates emotional distress and natural killer cell decrements following notification of positive serologic status for HIV-1. **Biofeedback and Self-regulation**, v. 15, n. 3, p. 229-242, 1990. ISSN 0363-3586.
70. BOPP, C. M. et al. Physical activity and immunity in HIV-infected individuals. **AIDS care**, v. 16, n. 3, p. 387-393, 2004. ISSN 0954-0121.
71. POTON, R.; POLITO, M.; FARINATTI, P. Effects of resistance training in HIV-infected patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. **Journal of sports sciences**, v. 35, n. 24, p. 2380-2389, 2017. ISSN 0264-0414.
72. SMART, N. A. et al. Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies: TESTEX. **International journal of evidence-based healthcare**, v. 13, n. 1, p. 9-18, 2015. ISSN 1744-1609.

73. BAIGIS, J. et al. Effectiveness of a home-based exercise intervention for HIV-infected adults: a randomized trial. **Journal of the Association of Nurses in AIDS Care**, v. 13, n. 2, p. 33-45, 2002. ISSN 1055-3290.
74. LINDEGAARD, B. et al. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 10, p. 3860-3869, 2008. ISSN 0021-972X.
75. LOX, C. L.; MCAULEY, E.; TUCKER, R. S. Aerobic and resistance exercise training effects on body composition, muscular strength, and cardiovascular fitness in an HIV—1 population. **International Journal of Behavioral Medicine**, v. 3, n. 1, p. 55-69, 1996. ISSN 1070-5503.
76. MADUAGWU, S. et al. Effect of Aerobic Exercise on CD4 Cell Count and Lipid Profile of HIV Infected Persons in North Eastern Nigeria. **J AIDS Clin Res**, v. 6, n. 508, p. 2, 2015.
77. MCDERMOTT, A. et al. The effects of a 16-week aerobic exercise programme on cognitive function in people living with HIV. **AIDS care**, v. 29, n. 6, p. 667-674, 2017. ISSN 0954-0121.
78. SMITH, B. A. et al. Aerobic exercise: effects on parameters related to fatigue, dyspnea, weight and body composition in HIV-infected adults. **Aids**, v. 15, n. 6, p. 693-701, 2001. ISSN 0269-9370.
79. STRINGER, W. W. et al. The effect of exercise training on aerobic fitness, immune indices, and quality of life in HIV+ patients. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 1998. ISSN 1530-0315.
80. TERRY, L. et al. Exercise training in HIV-1-infected individuals with dyslipidemia and lipodystrophy. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 38, n. 3, p. 411-417, 2006. ISSN 0195-9131.

81. MUTIMURA, E. et al. Exercise training reduces central adiposity and improves metabolic indices in HAART-treated HIV-positive subjects in Rwanda: a randomized controlled trial. **AIDS research and human retroviruses**, v. 24, n. 1, p. 15-23, 2008. ISSN 0889-2229.
82. TIOZZO, E. **The effect of combined moderate-intensity training on immune functioning, metabolic variables, and quality of life in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy**. 2011. University of Miami
83. CADE, W. T.; PERALTA, L.; KEYSER, R. E. Aerobic exercise dysfunction in human immunodeficiency virus: a potential link to physical disability. **Physical Therapy**, v. 84, n. 7, p. 655-664, 2004. ISSN 0031-9023.
84. JONES, A. M.; CARTER, H. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. **Sports medicine**, v. 29, n. 6, p. 373-386, 2000. ISSN 0112-1642.
85. POTHOFF, G.; WASSERMANN, K.; OSTMANN, H. Impairment of Exercise Capacity in Various Groups of HIV-Infected Patients. **Respiration**, v. 61, n. 2, p. 80-85, 1994. ISSN 0025-7931.
86. MEDICINE, A. C. O. S. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. ISBN 1469826666.
87. BRUCE, R. A.; KUSUMI, F.; HOSMER, D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. **American heart journal**, v. 85, n. 4, p. 546-562, 1973. ISSN 0002-8703.
88. HAND, G. A. et al. Moderate intensity exercise training reverses functional aerobic impairment in HIV-infected individuals. **AIDS care**, v. 20, n. 9, p. 1066-1074, 2008. ISSN 0954-0121.

89. KAMINSKY, L. A. et al. The importance of cardiorespiratory fitness in the United States: the need for a national registry: a policy statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 127, n. 5, p. 652-662, 2013. ISSN 0009-7322.
90. SWAIN, D. P. Moderate or vigorous intensity exercise: which is better for improving aerobic fitness? **Preventive cardiology**, v. 8, n. 1, p. 55-58, 2005. ISSN 1520-037X.
91. SWAIN, D. P.; FRANKLIN, B. A. VO₂ reserve and the minimal intensity for improving cardiorespiratory fitness. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 34, n. 1, p. 152-157, 2002. ISSN 0195-9131.
92. WENGER, H. A.; BELL, G. J. The interactions of intensity, frequency and duration of exercise training in altering cardiorespiratory fitness. **Sports medicine**, v. 3, n. 5, p. 346-356, 1986. ISSN 0112-1642.
93. CALDERÓN MONTERO, F. et al. Cardiac adaptation to training and decreased training loads in endurance athletes: a systematic review. **British medical bulletin**, v. 84, n. 1, p. 25-35, 2007. ISSN 1471-8391.
94. POLLOCK, M. L. et al. ACSM position stand: the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 30, n. 6, p. 975-991, 1998.
95. BLAIR, S. N.; CONNELLY, J. C. How much physical activity should we do? The case for moderate amounts and intensities of physical activity. **Research quarterly for exercise and sport**, v. 67, n. 2, p. 193-205, 1996. ISSN 0270-1367.

96. FRANCIS, G. Implications of “Too Good to Be True” for Replication, Theoretical Claims, and Experimental Design: An Example Using Prominent Studies of Racial Bias. **Frontiers in psychology**, v. 7, p. 1382, 2016. ISSN 1664-1078.
97. MOHAJAN, H. Two Criteria for Good Measurements in Research: Validity and Reliability. 2018.
98. LILLIS, A. Reliability and validity in field study research. **Methodological issues in accounting research: Theories and methods**, p. 461-475, 2006.
99. ORGANIZATION, W. H. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach., v. 2 ed, p. 480, 2016.
100. PAULA, A. A.; FALCÃO, M. C.; PACHECO, A. G. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: underlying mechanisms and epidemiological aspects. **AIDS research and therapy**, v. 10, n. 1, p. 32, 2013. ISSN 1742-6405.
101. LAKE, J. E.; CURRIER, J. S. Metabolic disease in HIV infection. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 11, p. 964-975, 2013. ISSN 1473-3099.
102. SEKHAR, R. V. Treatment of dyslipidemia in HIV. **Current atherosclerosis reports**, v. 17, n. 4, p. 17, 2015. ISSN 1523-3804.
103. FUNDERBURG, N. T.; MEHTA, N. N. Lipid abnormalities and inflammation in HIV infection. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 13, n. 4, p. 218-225, 2016. ISSN 1548-3568.
104. GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005. ISSN 0009-7322.

105. FALUDI, A. A. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017. ISSN 0066-782X.
106. BERGLUND, L. et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 9, p. 2969-2989, 2012. ISSN 0021-972X.
107. SCHMIDT, G. A. et al. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 20, n. 4, p. 411-416, 2007. ISSN 1557-2625.
108. MARTIN, C.; HOFFMAN, V.; BERGGREN, R. **Rhabdomyolysis in a patient receiving simvastatin concurrently with highly active antiretroviral therapy**. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000. p.
109. FICHTENBAUM, C. J.; GERBER, J. G. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. **Clinical pharmacokinetics**, v. 41, n. 14, p. 1195-1211, 2002. ISSN 0312-5963.
110. IZZEDINE, H.; HARRIS, M.; PERAZELLA, M. A. The nephrotoxic effects of HAART. **Nature Reviews Nephrology**, v. 5, n. 10, p. 563, 2009. ISSN 1759-507X.
111. SOMARRIBA, G. et al. The effect of aging, nutrition, and exercise during HIV infection. **HIV/AIDS (Auckland, NZ)**, v. 2, p. 191, 2010.

APÊNDICE I

JOURNAL OF SPORTS SCIENCES, 2016
<http://dx.doi.org/10.1080/02640414.2016.1267389>



Effects of resistance training in HIV-infected patients: A meta-analysis of randomised controlled trials

Roberto Poton^a, Marcos Polito^a and Paulo Farinatti^{b,c}

^aResearch Group of Cardiovascular Response and Exercise, Londrina State University, Londrina, Brazil; ^bLaboratory of Physical Activity and Health Promotion, Institute of Physical Education and Sports, University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, Brazil; ^cPhysical Activity Sciences Graduate Program, Salgado Oliveira University, Niteroi, Brazil

ABSTRACT

The relative effects of resistance training (RT) upon muscle fitness and immune function among HIV-infected patients are uncertain. The purpose of this study was to perform a meta-analysis to determine the effects of RT upon muscle strength, muscle mass and CD4 cells count and to identify potential moderators of those outcomes in HIV-infected patients. Meta-analyses use random or fixed-effects model depending on the heterogeneity of effect sizes, complemented with Hedge's *g* correction factor. Thirteen trials were meta-analysed. Overall, RT increased muscle strength (35.5%, $P < 0.01$) and CD4 cell count (26.1%, $P = 0.003$) versus controls ($P < 0.03$), but not muscle mass ($P = 0.051$). Meta-regression followed by subgroup moderator analysis showed that gains in muscle strength followed a dose-response pattern with largest increase detected among trials with longer (24 weeks; 49.3%) than shorter intervention (<12 weeks; 39%), higher (Physiotherapy Evidence-Based Database [PEDro] scale = 6; 38.3%) than lower (PEDro = 5; 28.1%) quality, and longer (12 months; 59.7%) than shorter time under highly active antiretroviral therapy (HAART) (<6 months; 37.1%), ($P < 0.01$). RT appears to be efficacious to improve muscular strength (~35.5%) and CD4 cell count (~26.1%), but not muscle mass of HIV-infected patients. Effects upon strength were greater in studies with higher quality and among trials with longer RT and HAART.

ARTICLE HISTORY

Accepted 23 November 2016

KEYWORDS

Exercise; AIDS; research synthesis; muscle fitness; immune function

Key points

- (1) Stand alone or combined regular RT seems to improve strength but not muscle mass of patients living with HIV.
- (2) Stand alone or combined regular RT may help to preserve the immune function of patients living with HIV, particularly when undergoing antiretroviral drug therapy.
- (3) The most effective combination of RT variables to improve the strength of HIV-infected patients included training duration of 24 weeks, involving 5–11 exercises performed with load corresponding to 60–90% 1RM and 3–4 sets of 4–15 repetitions.

Introduction

Regular physical exercise is important for patients living with the human immunodeficiency virus (HIV+), particularly when undergoing antiretroviral drug therapy (Ciccolo, Jowers, & Bartholomew, 2004; Dudgeon, Phillips, Bopp, & Hand, 2004; Grace, Semple, & Combrink, 2015; Kietrys & Galantino, 2014; O'Brien, Tynan, Nixon, & Glazier, 2008). This is justified not only by the effects on cardiovascular disease and metabolic risk factors (Ezema et al., 2014; Garcia et al., 2014; Wooten et al., 2013), but also for its contribution to the maintenance of

physical and functional fitness and possible preservation of immune function (Garcia et al., 2014; McFarlin, Flynn, Phillips, Stewart, & Timmerman, 2005; Miles et al., 2003; Pérez-Moreno et al., 2007). Among the exercise modalities recommended for HIV+ patients, resistance training (RT) (alone or associated with aerobic training (concurrent training)) is highlighted for increasing muscular strength and improving body composition (O'Brien, Nixon, Tynan, & Glazier, 2010). Furthermore, exercise training must respect the patient's clinical condition and follow an appropriate prescription (U.S. Department of Veterans Affairs, 2016; Yahiaoui, McGough, & Voss, 2012).

Despite the fact that favourable effects of RT on HIV+ patients are acknowledged, there is still no consensus in regards to the relative response of specific outcomes. For instance, some studies have demonstrated gains in muscle mass and strength (Pérez-Moreno et al., 2007; Rigsby, Dishman, Jackson, Maclean, & Raven, 1992; Spence, Galantino, Mossberg, & Zimmerman, 1990), while others found increases only in strength (Bhasin et al., 2000; Yarasheski et al., 2011). In addition, results concerning the effects upon the immune function are mixed – the CD4 cell count has been reported to remain stable (Rigsby et al., 1992) or to increase (Pérez-Moreno et al., 2007) due to RT.

Several factors could be accounted for this discrepancy in data from available research, among which are the clinical characteristics of samples and variation in training protocols. For this reason, little is known about the relative contribution

CONTACT Roberto Poton ✉ rpoton@hotmail.com 📍 Research Group of Cardiovascular Response and Exercise, Londrina State University, Londrina, Parana, PR, Brazil
 © 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

of volume and intensity of RT to produce gains in muscle mass or strength, as well in the immune function.

The meta-analysis is recognised as a strategy for identifying how a particular outcome is influenced by different training variables. The meta-analytical approach allows examining the combined results of previous studies, in order to compare the effects of different variables upon selected outcomes. In addition, as it is conducted with strict selection criteria, data extraction and analysis of possible sources of bias and quality of studies, meta-analyses might identify potential moderators of those effects. In the case of RT designed for HIV+ patients, this approach would enable evaluation of the relative role of training variables (frequency, intensity, time, type or FITT) upon changes in strength, muscle mass and immune function. Evidently, this information would be useful to optimise the effects of training interventions for this group.

However, we could find two systematic review followed by meta-analysis (Neto, Conceição, Carvalho, & Brites, 2015; O'Brien et al., 2008) about the effects of RT in HIV+ patients, focusing on immune function/viral charge, cardiopulmonary fitness, strength, body mass, and body composition and effects of RT combined aerobic training on peak oxygen consumption, muscular strength and quality of life respectively. It has been claimed that resistance exercise performed in isolation or associated with aerobic exercise, would be capable to increase body mass and muscle strength, and improve body composition and some related domains of quality life (health status, energy/vitality and physical function) in HIV+ patients. However, analyses of potential moderating effects of training variables (intervention time, number of exercises, sets and repetitions, intensity, rest interval, progression in training, etc.) have not been performed.

In short, there is a lack of meta-analytical studies investigating whether RT variables might be moderators of changes in muscular strength/mass and immunological function of HIV+ patients. To address this gap in the current literature, the present meta-analysis had two aims: (1) to determine the effects of RT performed isolated or within concurrent training upon muscular strength, lean body mass and markers of immunological function in HIV+ patients; and (2) to identify moderation patterns regarding resistance exercise intervention characteristics upon those effects.

Methods

This meta-analysis was conducted consistent with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) standards (Moher et al., 2015).

Search strategy and selection criteria

Randomised and controlled trials that verified the effects of RT performed in isolation or combined with aerobic training (concurrent training) on muscular strength and lean body mass in HIV+ patients were included in this meta-analysis. The search for references was conducted in the databases PubMed, ISI Web of Knowledge, SportDiscus, Scopus and Scielo, without a filter for the start date, until June 2016. The search strategy was performed by combining the following

terms: RT, weight lifting strength training, resistance exercise, HIV, acquired immunodeficiency syndrome virus, AIDS virus, AIDS viruses, human immunodeficiency virus and acquired immune deficiency syndrome virus. No filter was applied regarding language.

The following criteria were considered for inclusion of studies in the meta-analysis: (1) articles with humans; (2) articles with outcomes derived from measurements of strength and/or lean body mass; (3) items presenting values that would allow the calculation of effect sizes. Additional exclusion criteria were: (1) articles with animal models; (2) review articles or abstracts; (3) articles which used anabolic steroids; (4) studies investigating the acute effects of resistance exercise. Figure 1 presents a modified PRISMA flow diagram detailing the systematic search process.

Data extraction

Two investigators (MDP and RP) screened all potential reports for inclusion using a multi-stage review process: (1) by title only; (2) by title and abstract; and (3) by full-text review. The investigators presented a percentage of agreement of 98% for the inclusion/exclusion of articles and a kappa correlation of 0.87. Several outcome variables were included to estimate changes in muscular strength and/or lean body mass after RT. Muscular strength was defined as the highest quantity of load lifted in a single repetition (1RM) or the number of repetitions performed with a fixed load. For muscle mass, values of lean body mass in kilograms (kg) were considered. Data considered for CD4 cells count were defined as absolute values. The following variables were considered for subgroup analysis: type of exercise, training duration, quantity of exercises, training progression, number of sets and repetitions, rest interval, and load.

Data extraction was conducted by two reviewers (MDP and RP) using a uniform coding form. Coded variables broadly covered study characteristics, experimental design, study quality, sample clinical characteristics, and FITT variables of resistance exercise intervention. Coder reliability was high across all dimensions with a mean Cohen's $\kappa = 0.91$ and Pearson's correlation $r = 0.95$. Coding disagreements were resolved through discussion with a third independent party (PF). All studies were independently assessed for quality with the Physiotherapy Evidence-Based Database (PEDro) scale. The PEDro scale features 11 items, one item related to external validity, eight items related to internal validity and two items related to the possibility of interpreting the results. The scores can range from 1 to 10, wherein a greater score is indicative of higher study quality.

Effect size calculations

The bias-corrected standardised mean difference (Hedges' g) was adopted as effect size (g) measure to quantify changes in muscular strength, lean body mass and CD4 cell count following RT. This effect size is defined as the standardised mean difference corrected by bias in pre versus post RT on muscular strength, lean body mass and CD4 cell count. Initially, the paired difference (experimental mean – control mean) and

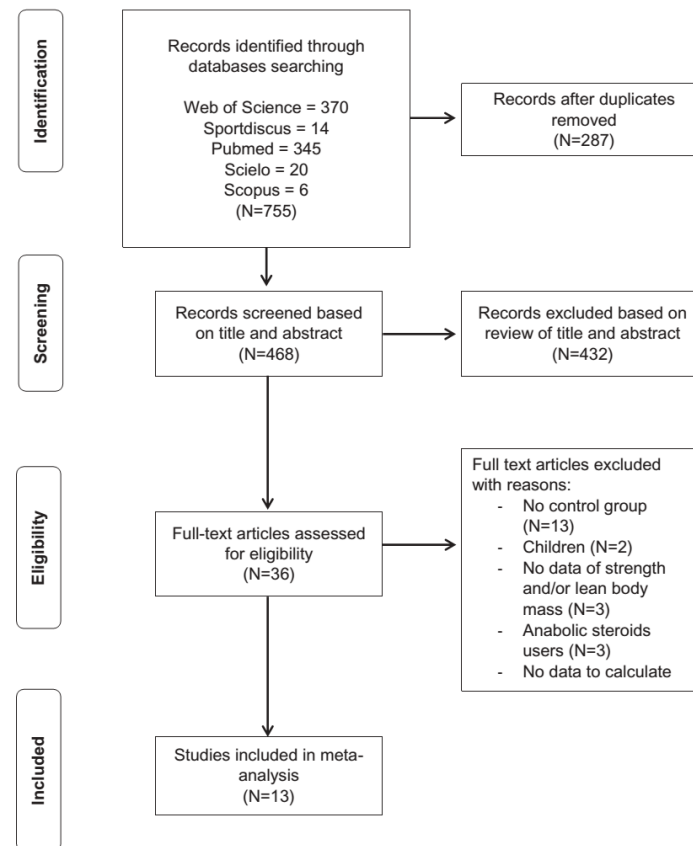


Figure 1. Flow diagram for inclusion of studies in the systematic review and meta-analysis.

paired difference SD (experimental $SD^2 + \text{control } SD^2 - 2 \times \text{intertrial correlation} \times \text{experimental } SD \times \text{control } SD)^{1/2}$ were calculated. Following this, the standardised mean difference (paired difference $\times (2 - 2 \times \text{intertrial correlation})^{1/2} \div (\text{paired difference } SD)$) and standardised mean difference SE ($(1/n + \text{standardised mean difference}^2 \div (2 \times n))^{1/2} \times (2 - 2 \times \text{intertrial correlation})^{1/2}$) were determined. Then, the correction factor $1 - \{3 \div [4 \times (\text{total } n - 2) - 1]\}^{11}$ multiplied by the standardised mean difference resulted in Hedges's g effect size. When the study provided only the SE value, the SD was calculated by multiplying SE by the sample n . No study provided inter-trial correlation data and therefore a value of 0.5 was assumed. Positive g values indicated increases in muscular strength/mass or CD4 count relative to baseline or to the control group. Multiple effect sizes were calculated to represent each group for trials that included ≥ 1 RT interventions (e.g., high vs. low intensity resistance exercise training). Sensitivity analyses were performed to confirm dependence did not influence the effect sizes calculated for the included trials (Becker, 1988; Card, 2011).

The Q statistic was calculated to verify whether the degree of similarity in the observed effect sizes was significant (Card, 2011;

Hedges & Olkin, 2014). The Q statistic was then converted into a standardised measure of homogeneity (I^2 statistic) and corresponding confidence interval (95%CI) to gauge the amount of heterogeneity in the included sample (with values of 25, 50 and 75% indicating low, moderate and high heterogeneity, respectively) (Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003). As the I^2 approaches 100% and CI does not include 0%, the hypothesis of homogeneity is rejected, and heterogeneity is more likely to have occurred (i.e., the variability in the effect size is due to more than sampling error alone).

Subgroup and moderator analysis

The meta-analysis and meta-regression were performed using the Comprehensive Meta Analysis program (version 2.2, BiostatTM Inc., Englewood, NJ, USA) using a random-effects model on muscular strength and fixed-effects model with Hedge's g correction factor on CD4 cell count and lean body mass. In the presence of significant heterogeneity, moderator analyses were used to explain variability in g s for the investigated outcomes, using weighted meta-regression random models with maximum likelihood estimation (Hedges & Olkin,

2014). Variables included as potential moderators of effect sizes were age, training time, quality of the studies (PEDro scale), CD4 cell count, time under highly active antiretroviral therapy (HAART), muscular strength and lean body mass at baseline, as well as weighted average of training volume and weighted average of intensity. The weighted average of training volumes were obtained by dividing the sum of total volumes (i.e., training time \times weekly frequency \times quantity of exercises \times number of sets \times number of repetitions \times intensity \times progression of training) by training time. The weighted average of intensity was obtained by multiplying the training time by the intensity (% 1RM) divided by training time.

The subgroup analysis included: type of exercise (resistance vs. resistance + aerobic), training duration (<12, 16 and 24 weeks), time under HAART (<6 and 12 months), PEDro scale (5 vs. 6). Potential differences between subgroup variables were tested by the *Q*-test based ANOVA. The risk of bias was assessed by the funnel plot of the effect size versus standardised difference of means for each study group. In addition, the nonparametric Duval and Tweedie's trim and fill correction method was used to test and adjust for potential publication bias.

Results

General characteristics

Database searches identified 755 articles, of which 13 trials were included in the meta-analysis with 43 interventions quantifying muscular strength, seven interventions quantifying lean mass and eight interventions quantifying CD4 count (Figure 1). The characteristics of the included trials are summarised in Table 1. All of them were randomised trials that investigated resistance exercise (Bhasin et al., 2000; Brito et al., 2013; Shevitz et al., 2005; Spence et al., 1990; Zanetti et al., 2016b, 2016a) or resistance exercise combined with another intervention (Dolan et al., 2006; Farinatti, Borges, Gomes, Lima, & Fleck, 2010; Lox, McAuley, & Tucker, 1995; Mendes et al., 2013; Pérez-Moreno et al., 2007; Rigsby et al., 1992; Yarasheski et al., 2011).

Resistant exercises used for the lower body were the squat, leg press, leg curl, leg extension, hip extension, and calf curl. Exercises for the upper body were the bench press, latissimus pull, seated row, overhead press, shoulder abduction, triceps curl, biceps curl and abdominal crunch (Bhasin et al., 2000; Brito et al., 2013; Dolan et al., 2006; Farinatti et al., 2010; Lox et al., 1995; Mendes et al., 2013; Pérez-Moreno et al., 2007; Rigsby et al., 1992; Shevitz et al., 2005; Zanetti et al., 2016b, 2016a). The mean training duration was 14.6 ± 5.3 weeks, with a frequency of three times a week. The mean number of exercises was 6.5 ± 1.9 , with 3–4 sets, 4–15 reps, 60–90% 1RM, and an interval between sets of 60 and 180 s. Exercises used for complementary aerobic intervention were pedalling on cycle ergometer (Dolan et al., 2006; Farinatti et al., 2010; Lox et al., 1995; Mendes et al., 2013; Pérez-Moreno et al., 2007; Rigsby et al., 1992), treadmill walking or jogging, stair-stepper climbing or elliptical training (Yarasheski et al., 2011). The mean time of aerobic exercise was 26.0 ± 10.3 min with intensities ranging between 50% and 75% of heart rate

reserve. The quality of included trials as assessed by the PEDro scale ranged between 5 and 6 with a median of 5.7 (see Table 2) out of a maximum of 10. The values are presented as mean \pm standard deviation.

Characteristics of participants

A total of 291 participants (43.1% females) were included in the reviewed studies. The mean age of participants in the individual trials was 40.2 ± 4.8 years (Bhasin et al., 2000; Dolan et al., 2006; Farinatti et al., 2010; Lox et al., 1995; Pérez-Moreno et al., 2007; Rigsby et al., 1992; Shevitz et al., 2005; Spence et al., 1990; Yarasheski et al., 2011; Zanetti et al., 2016b, 2016a). The mean body mass index (BMI) was 25.04 ± 3.2 kg/m² (Bhasin et al., 2000; Brito et al., 2013; Dolan et al., 2006; Mendes et al., 2013; Shevitz et al., 2005; Yarasheski et al., 2011; Zanetti et al., 2016a), and CD4 count ranged from <100 to >1000 cells/mm³. Ten studies reported that participants were under HAART (Bhasin et al., 2000; Brito et al., 2013; Dolan et al., 2006; Farinatti et al., 2010; Lox et al., 1995; Mendes et al., 2013; Shevitz et al., 2005; Yarasheski et al., 2011; Zanetti et al., 2016b, 2016a), one described therapy with azidothymidine (AZT) (Spence et al., 1990), and two did not mention any antiretroviral therapy (Pérez-Moreno et al., 2007; Rigsby et al., 1992).

Effects of RT

Meta-analysis was performed on 48 trials with muscular strength, lean body mass and CD4 cells as outcomes. Of these, 43 trials investigated the effects of resistive training on muscular strength, 7 trials investigated the lean body mass, and 8 trials provided data on CD4 cell count. Figures 2–4 illustrate the effect sizes for muscular strength, lean body mass, and CD4 count, with presence of the control group, respectively. In general, gains in muscular strength after training were detected, with an overall effect size of 1.58 (1.46–1.70; $P < 0.01$; ~35.5%), whereas no change was detected for lean body mass, with an overall effect size of 0.26 (–0.001 to 0.52; $P = 0.051$). A slight increase in CD4 cell count occurred with an overall effect size of 0.37 (0.13–0.61; $P = 0.003$; ~26.1%). However, when analysing the effects of RT on lean body mass without the presence of the control group (Figure 5) a slight increase was detected, with an overall effect size of 0.09 (0.05–0.42; $P = 0.01$; ~3.0%). The I^2 statistic demonstrated high heterogeneity for trials that investigated muscular strength ($I^2 = 66.28$; $P < 0.001$), whereas low heterogeneity for trials investigating lean body mass ($I^2 = 0.00$; $P = 0.88$) and those investigating CD4 cell count ($I^2 = 0.00$; $P = 0.59$).

Moderator and subgroup analysis

Table 3 details the multiple moderator models for the effects of RT upon strength. The effect sizes regarding muscular strength were influenced by study quality (PEDro scale), training time and time under HAART. Actually, each unit of increase in quality scores, every additional week of training, and every additional month of HAART corresponded to increases of 0.851 ($P < 0.01$),

Table 1. General characteristics of the studies included in the systematic review and meta-analysis.

Study	Design	Participants included in the final analysis	Training information	Effects on strength and lean body mass
Bhasin et al. (2000)	61 men randomised to RT or control group (with placebo and testosterone)	Control (placebo $n = 14$), exercise (placebo $n = 15$)	16 wk of progressive RT; 3 d · wk ⁻¹ ; 5 exercises; 3–5 sets; 4–15 reps; 60–90% 1RM	↑ Muscle strength ↔ Lean body mass
Brito et al. (2013)	14 men/31 women randomised to RT or control group	Control $n = 22$; exercise $n = 23$	24 wk of RT; 3 d · wk ⁻¹ ; 7 exercises; 3 sets; 8–10 reps; 80% 1RM	↑ Muscle strength ↔ Lean body mass ↔ CD4+
Dolan et al. (2006)	38 women randomised to exercise or control group	Control $n = 19$; exercise $n = 19$	16 wk of progressive training (aerobic + RT); 3 d · wk ⁻¹ . Aerobic = 20–30 min; 60–75% HR _{res} . RT = 6 exercises; 3–4 sets; 8–10 reps; 60–80% 1RM	↑ Muscle strength ↔ CD4+
Farinatti et al. (2010)	27 men/women randomised to exercise or control group	Control $n = 19$; exercise $n = 8$	12 wk of progressive training (aerobic + RT); 3 d · wk ⁻¹ . Aerobic = 30 min; PWC150. RT = 5 exercises; 3 sets; 12 reps; 60–80% 12RM	↑ Muscle strength ↔ CD4+
Lox et al. (1995)	33 men randomised to RT, aerobic or control group	Control $n = 10$; resistance exercise $n = 12$	12 wk of RT; 3 d · wk ⁻¹ ; 3 sets; 10 reps; 60% 1RM	Muscle strength: large effect size lean body mass: moderate effect size CD4+: small effect size
Mendes et al. (2013)	99 men/women randomised to exercise or control group (with and without lipodystrophy)	Exercise without lipodystrophy $n = 21$; control without lipodystrophy $n = 27$	24 wk of training (aerobic + RT); 3 d · wk ⁻¹ . Aerobic = 15–20 min; 50–80% HR _{res} . RT = 6 exercises; 3 sets; 08–10 reps; 80% 1RM	↑ Muscle strength ↔ Lean body mass
Pérez-Moreno et al. (2007)	27 men randomised to exercise or control group	Control $n = 13$; exercise $n = 14$	16 wk of training (aerobic + RT); 3 d · wk ⁻¹ . Aerobic = 45 min; 80% HR _{res} . RT = 11 exercises; 3 sets; 08–15 max reps	↑ Muscle strength ↑ CD4+
Rigsby et al. (1991)	45 men randomised to exercise or control group	Control $n = 23$; exercise $n = 22$	12 wk of training (aerobic + RT); 3 d · wk ⁻¹ . Aerobic = 20 min; 60–80% HR _{res} . RT = 2 exercises; 3 sets; max reps	↑ Muscle strength ↔ CD4+
Shevitz et al. (2005)	33 men/14 women randomised to RT or control group (intensive nutrition with placebo or oxandrolone)	Intensive nutrition with placebo $n = 16$; intensive nutrition intervention with resistance exercise $n = 15$	12 wk of RT; 3 d · wk ⁻¹ ; 6 exercises; 3 sets; 8 reps; 80% 1RM	↑ Muscle strength ↔ Lean body mass
Spence et al. (1990)	24 men randomised to RT or control group	Control $n = 12$; exercise $n = 12$	6 wk of progressive RT; 3 d · wk ⁻¹ ; 1–3 sets; 10–15 reps; maximum effort was encouraged	↑ Muscle strength
Zanetti et al. (2016a)	17 men/13 women randomised to exercise or control group	Control $n = 15$; exercise $n = 15$	12 wk of RT; 3 d · wk ⁻¹ ; 6 exercises; 3 sets; 4–6 RM during Monday, 15–20 RM during Wednesday, 8–12 RM during Friday	↑ Muscle strength ↑ CD4+
Zanetti et al. (2016b)	9 men/12 women randomised to exercise or control group	Control $n = 11$; exercise $n = 10$	12 wk of RT; 3 d · wk ⁻¹ ; 6 exercises; 3 sets; 4–6 RM during Monday, 15–20 RM during Wednesday, 8–12 RM during Friday	↑ Lean body mass ↓ Body fat mass ↓ Body fat percentage
Yarasheski et al. (2010)	30 men/5 women randomised to exercise or control group (with pioglitazone)	Exercise plus pioglitazone $n = 16$; pioglitazone $n = 19$	16 wk of training (aerobic + RT); 3 d · wk ⁻¹ . Aerobic = 50–85% HR _{res} . RT = 7 exercises; 1–2 sets; 8–12 max reps	↔ Lean body mass ↔ CD4+

NA: not assessed; combined: aerobic exercise plus resistance exercise; concurrent: aerobic exercise vs. resistance exercise; RT: resistance training; HR reserve: heart rate reserve; wk: weeks; d · wk⁻¹ = days per weeks; ↑: increase; ↔: no modifications.

0.039 ($P = 0.03$) and 0.102 ($P < 0.01$) in the effect size regarding changes in muscular strength, respectively.

Variables included in the subgroup analysis were type of exercise, duration of training, time under HAART, and scores in the PEDro scale (Table 4). Analyses performed for muscular strength demonstrated significant differences for all variables.

Publication bias

The effect of publication bias on the primary meta-analysis was addressed using the Egger's test, and analysed by combining funnel plot assessment with Duval and Tweedie's trim and fill correction. No publication bias was identified for any of the

investigated variables (muscular strength: g observed = 1.625 [1.417–1.832], g adjusted = 1.625 [1.417–1.832]; lean body mass: g observed = 0.260 [–0.001 to 0.520], g adjusted = 0.260 [–0.001 to 0.520]; CD4 cell count: g observed = 0.374 [0.130–0.619], g adjusted = 0.374 [0.130–0.619]).

Discussion

The main finding of this study was that RT seems to be effective to increase muscular strength and CD4 cell count, but not lean body mass in HIV+ patients. Furthermore, increases in muscle strength were moderated by total training duration, quality of studies, and time under HAART.

Table 2. Quality of studies assessed by the Physiotherapy Evidence-Based Database (PEDro) scale.

Studies	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Overall PEDro (without 1st item)
Bhasin et al. (2000)	✓	✓		✓					✓	✓	✓	5
Brito et al. (2013)	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Dolan et al. (2006)	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Farinatti et al. (2010)	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Lox et al. (1995)	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Mendes et al. (2013)	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Pérez-Moreno et al. (2007)	✓	✓	✓	✓					✓	✓	✓	6
Rigsby et al. (1991)		✓		✓					✓	✓	✓	5
Shevitz et al. (2005)	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Shevitz et al. (2005)	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Spence et al. (1990)	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Zanetti et al. (2016a)	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Zanetti et al. (2016b)	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6
Yarasheski et al. (2010)	✓	✓		✓				✓	✓	✓	✓	6

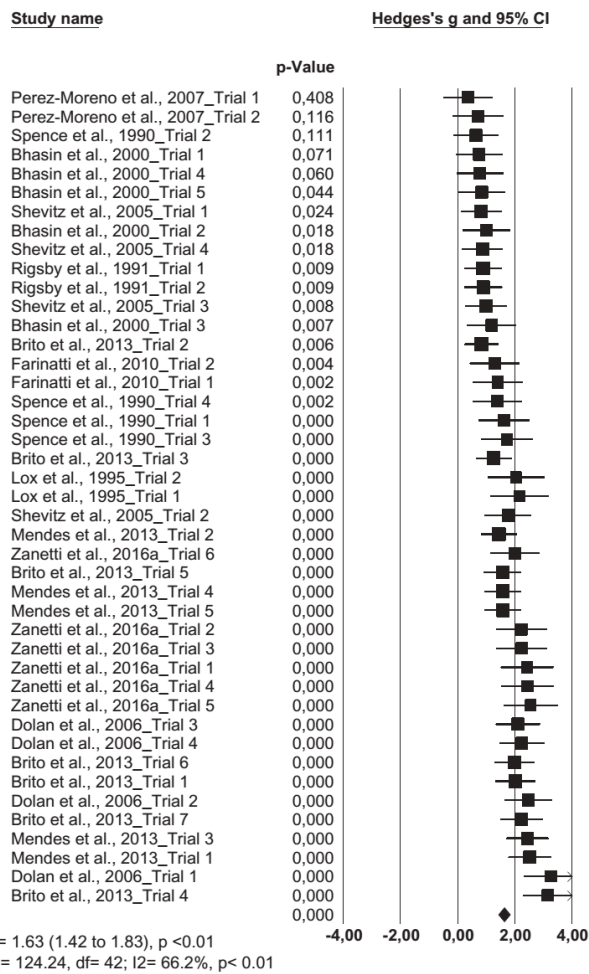


Figure 2. Effect sizes of trials related to muscular strength.

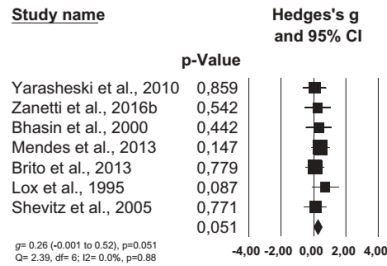


Figure 3. Effect sizes of trials related to lean body mass.

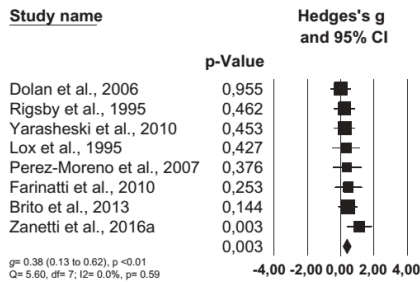


Figure 4. Effect sizes of trials related to CD4 cells count.

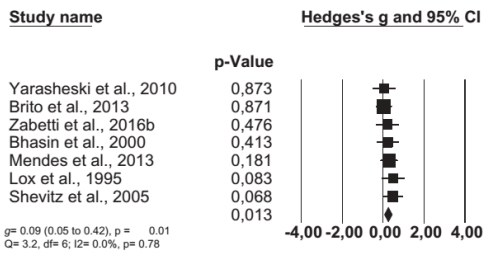


Figure 5. Effect sizes of trials related to lean body mass without control group.

Table 3. Meta-regression analysis of the relationship between resistance training (RT) and muscular strength.

Variable	N (trials)	SLOPE	P-value
CD4 (cells/mm ³)	17	0.00015	0.93
Time under HAART (months)	11	0.10204	<0.01*
Weighted average of the volume	28	0.00000	0.85
Weighted average of the intensity (% 1RM)	23	-0.01840	0.52
Initial muscular strength (kg)	27	-0.00052	0.62
Age (years)	17	-0.00002	0.10
Initial lean body mass (kg)	19	-0.06938	0.07
PEDro scale	43	0.85103	<0.01*
Training time (weeks)	37	0.03847	0.03*

* Significantly difference on overall effect size (P <0.05).

Although the increase in muscular strength through RT in seropositive patients has been confirmed by previous systematic reviews (Dudgeon et al., 2004; Gomes-Neto, Conceicao, Carvalho, & Brites, 2013; O'Brien et al., 2008), meta-analytic

Table 4. Subgroup analysis for the effect of RT on strength using a random effect model.

Variable	Muscular strength			
	N (trials)	Effect size (95% CL)	P value	Δ% pre vs. post (intervention)
Type of training				
Resistance	20	1.37 (1.09–1.64)	<0.01	35.6
Resistance + aerobic	17	1.72 (1.37–2.06)	<0.01	37.3
Training duration (weeks)				
<12*	14	1.24 (0.98–1.48)	<0.01	39
16	11	1.43 (0.90–1.96)	<0.01	14
24*	12	1.85 (1.50–2.19)	<0.01	49.3
Time under HAART (months)				
<6*	7	1.03 (0.71–1.35)	<0.01	37.1
12*	5	1.88 (1.44–2.32)	<0.01	59.7
PEDro scale				
5*	7	0.907 (0.61–1.20)	<0.01	28.1
6*	26	1.72 (1.45–1.99)	<0.01	38.3

* Significantly difference between effects size (P <0.01).

studies investigating potential moderators of this response were not found in the literature. The sole meta-analysis (O'Brien et al., 2008) examining the effects of RT in HIV+ patients did not perform statistical analyses for changes in muscular strength, due to high variability concerning experimental designs and sample characteristics. However, it has been reported that 9 out of 10 included studies reported increases in muscular strength. More recently, a systematic review (Gomes-Neto et al., 2013) suggested that RT programs involving large muscle groups and moderate intensity (60–80% of 1RM and 8–12 repetitions) would be the most effective for increasing muscular strength of HIV+ patients. Our subgroup analysis extend these data by demonstrating that muscular strength of HIV+ patients increase in response to programs performed thrice a week, including 5–11 exercises with 3–4 sets of 4–15 repetitions and load corresponding to 60–90% of 1RM.

In addition, the meta-regression revealed that the overall training duration was the major FITT determinant of gains in muscular strength, regardless of combinations of other training variables. This finding concurs with the results of a prior meta-analysis about RT applied to a sedentary population (elderly people) (Silva, Oliveira, Fleck, Leon, & Farinatti, 2014), which claimed that any combination of training variables would be capable to induce dynamic strength gains provided that training duration was long enough. The role of training duration as a moderator of the increase of muscular strength reinforces the premise that both intensity and volume should be subordinated to aspects favouring the adherence of patients to a continued training routine. However, further research is warranted to ratify this issue and to ascertain the specific role of this and other potential moderators of strength gains in HIV+ patients.

The quality of trials was also found to be a moderator of effect sizes related to changes in muscular strength. Our meta-analysis is probably the first to examine the methodological study quality as a moderator of the effects of RT in HIV+ patients. Greater increase in strength was detected in studies exhibiting higher (k = 11) than lower methodological quality (k = 2). However, the quality of included studies ranged only from "fair to moderate", which leaves open the possibility that biases exist and limit the generalisation of their findings. A possible source of bias in this literature is that, in lower quality studies the potential exists that the intervention was not

appropriately designed in terms of FITT principles to optimise the effects of training. This fact may cause unwanted heterogeneity in data, possibly masking important moderator patterns of the effects of training upon muscular strength (Johnson et al., 2014). On the other hand, heterogeneity among trials with higher quality tends to be minimised, which allows for more easily identification of significant moderator patterns. Further controlled trials with more rigorous methods are therefore warranted to a better understanding of the effects of RT upon muscular strength, as well as to ascertain the most effective combination of FITT components in a dose–response perspective.

Another significant moderator of strength gains identified by the meta-regression was the time under HAART. Patients under treatment for at least 12 weeks exhibited strength improvement of 59.7%, while the average increase among those with less than 6 weeks of HAART was of 37.1%. It could be speculated that this difference would be due to the influence of HAART upon the level of inflammatory markers related to catabolic processes. Untreated patients have been shown to exhibit higher levels of circulating cytokines such as interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF- α), both accepted to increase muscular catabolism by reducing protein synthesis, increasing proteolysis (Dudgeon et al., 2004) and reducing muscle strength and power (Yao, Li, & Leng, 2011). On the other hand, long-term significant improvement in those inflammatory markers has been reported in patients under HAART (Yao et al., 2013). Further randomised trials are nonetheless warranted to confirm this hypothesis, by investigating the influence of HAART on the preservation of muscle strength and mass in HIV+ patients.

Of the 13 included studies, only 5 investigated the effects of RT (Bhasin et al., 2000; Brito et al., 2013; Lox et al., 1995; Mendes et al., 2013; Shevitz et al., 2005; Yarasheski et al., 2011; Zanetti et al., 2016b, 2016a) and two investigated the effects of concurrent training (Mendes et al., 2013; Yarasheski et al., 2011) upon the lean body mass. No overall significant effect size was detected for this outcome. The potential effects of concurrent training on muscular strength and lean body mass have been investigated (Coffey & Hawley, 2016; Wilson et al., 2012). It has been suggested that this modality of training may limit gains in lean body mass due to a competitive muscular adaptation to aerobic and strength exercises. Therefore, some authors advocate that RT performed in isolation would elicit greater improvement in lean body mass than concurrent training (Wilson et al., 2012). However, the magnitude of this response seems to be related to the intensity of training (Coffey & Hawley, 2016). This might help to explain our findings, since resistant training for HIV patients is often designed with moderate workloads. It is important to mention that our meta-analysis excluded studies which used drugs with direct impact on muscle mass (such as anabolic steroids). However, the meta-analysis of O'Brien et al. (2008) also failed to identify improvements in lean body mass due to RT, even when training was combined to the use of testosterone.

The fact that significant effect sizes for muscular strength have been identified regardless of increase in muscle mass, suggests that neural adaptations (i.e., greater activation and synchronisation of motor fibers) might play an important role

in gains of muscular strength of HIV+ patients. It has been extensively shown that neural adaptations are predominant in the early stages (8–12 weeks) of RT (Erskine, Fletcher, & Folland, 2014; Gabriel, Kamen, & Frost, 2006; Medicine, A. C. o. S., 2009), which can be extended in extremely untrained populations (Medicine, A. C. o. S., 2009). Subsequently and assuming that an appropriate combination of intensity and volume is applied, additional gains in strength would mostly rely on muscle hypertrophy (Medicine, A. C. o. S., 2009). Generally speaking, there are few studies investigating the effects of RT upon the lean body mass of HIV+ patients. The limited amount of studies and their relatively low quality (score PEDro = 5) also indicate that more rigorous experimental trials are necessary to determine whether HIV+ patients might have their lean body mass increased due to this modality of exercise intervention.

A critical response of HIV+ patients to treatment is the preservation of CD4 cells (Maartens, Celum, & Lewin, 2014). This meta-analysis identified a tendency towards increased CD4 cell count after RT. However, it is yet not possible to determine whether this response was exclusively due to RT or to a combination of other factors as the HAART. The number of trials investigating the immune response of HIV+ patients to chronic resistance exercise is extremely limited (Brito et al., 2013; Dolan et al., 2006; Farinatti et al., 2010; Ley, Leach, Barrio, & Bassett, 2014; Lox et al., 1995; Pérez-Moreno et al., 2007; Rigsby et al., 1992; Shephard, 2014; Souza et al., 2008; Yarasheski et al., 2011) and their findings are mixed, ranging from a slight improvement (Pérez-Moreno et al., 2007; Souza et al., 2008) to no change whatsoever (Brito et al., 2013; Dolan et al., 2006; Farinatti et al., 2010; Ley et al., 2014; Rigsby et al., 1992; Shephard, 2014; Yarasheski et al., 2011). The sole meta-analysis about this issue (O'Brien et al., 2008) did not detect significant effect sizes related to markers of immune function. In brief, although only controlled trials have been included in our review, the potential confounding effect of antiretroviral therapy upon CD4 cells response cannot be discarded (Maartens et al., 2014). Unfortunately, the reviewed studies did not provide enough data about drug therapy (medication, dose, or time under treatment), precluding specific analyses of antiretroviral therapy as a moderator of RT effects upon strength, lean body mass, or CD4 cells count.

The results of this meta-analysis suggest that RT can improve the muscular strength and CD4 cell count, but not the lean body mass in HIV+ patients. For this purpose, the training regimen should ideally last for 24 weeks including 5–11 exercises, performed with load corresponding to 60–90% 1RM and 3–4 sets of 4–15 repetitions. Regardless potential combinations of training intensity and volume, increases in muscle strength were moderated by total training duration, quality of studies, and time under HAART. These findings suggest that strategies that increase patients' adherence should be prioritised when designing RT for this specific population, and reinforce the need for studies with better methodological quality, particularly randomised controlled trials.

Perspectives

This meta-analysis aimed to investigate the influence of RT upon muscle strength, muscle mass and immune function in

HIV-infected patients. The results indicate that, in general, randomised controlled trials demonstrate that chronic resistance exercise can improve muscle strength and immune function (reflected by CD4 cell count) of these patients, but not necessarily their muscle mass. Those findings tend to confirm the results of previous meta-analysis on the matter. However, this study advances the knowledge, as it performs a detailed analysis of the effect of potential moderators of such effects. To date, no meta-analysis about RT applied to HIV-infected patients provided information in this regard.

Therefore, this study presents original and clinically relevant information – apart of ratifying the effects of resistive training upon muscle strength and immune function, it has been shown that the effect sizes were significantly moderated by the time under antiretroviral therapy, training duration and quality of clinical trials. In brief, our findings complement the existing literature on the effects of RT designed for HIV-infected patients, which might be of potential interest to the readers of Journal of Sports Sciences.

Acknowledgements

This study was partially supported by the grants from CNPq and FAPERJ.

Disclosure statement

The authors have no conflict of interest to declare.

Funding

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico [309012/2010]; Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro [E-26/201.385/2014].

References

- Becker, B. J. (1988). Synthesizing standardized mean-change measures. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 41(2), 257–278. doi:10.1111/bmsp.1988.41.issue-2
- Bhasin, S., Storer, T. W., Javanbakht, M., Berman, N., Yarasheski, K. E., Phillips, J., ... Hays, R. D. (2000). Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 283(6), 763–770. doi:10.1001/jama.283.6.763
- Brito, C. J., Mendes, E. L., Ferreira, A. P., De Paula, S. O., Nóbrega, O. D. T., & Córdova, C. (2013). Impacto do treinamento resistido na força e hipertrofia muscular em HIV-soropositivos. *Motriz Reviews Education Fis*, 19(2), 313–324. doi:10.1590/S1980-65742013000200009
- Card, N. A. (2011). *Applied meta-analysis for social science research*. New York, NY: Guilford Press.
- Ciccolo, J. T., Jowers, E. M., & Bartholomew, J. B. (2004). The benefits of exercise training for quality of life in HIV/AIDS in the post-HAART era. *Sports medicine*, 34(8), 487–499. doi:10.2165/00007256-200434080-00001
- Coffey, V. G., & Hawley, J. A. (2016). Concurrent exercise training: Do opposites distract? *The Journal of Physiology*. doi:10.1113/JP272270
- Dolan, S. E., Frontera, W., Librizzi, J., Ljungquist, K., Juan, S., Dorman, R., ... Grinspoon, S. (2006). Effects of a supervised home-based aerobic and progressive resistance training regimen in women infected with human immunodeficiency virus: A randomized trial. *Archives of Internal Medicine*, 166(11), 1225–1231. doi:10.1001/archinte.166.11.1225
- Dudgeon, W. D., Phillips, K. D., Bopp, C. M., & Hand, G. A. (2004). Physiological and psychological effects of exercise interventions in HIV disease. *AIDS Patient Care and STDs*, 18(2), 81–98. doi:10.1089/108729104322802515
- Erskine, R. M., Fletcher, G., & Folland, J. P. (2014). The contribution of muscle hypertrophy to strength changes following resistance training. *European journal of applied physiology*, 114(6), 1239–1249. doi:10.1007/s00421-014-2855-4
- Ezema, C., Onwunali, A., Lamina, S., Ezugwu, U., Amaeze, A., & Nwankwo, M. (2014). Effect of aerobic exercise training on cardiovascular parameters and CD4 cell count of people living with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome: A randomized controlled trial. *Nigerian Journal Of Clinical Practice*, 17(5), 543–548. doi:10.4103/1119-3077.141414
- Farinatti, P., Borges, J., Gomes, R., Lima, D., & Fleck, S. J. (2010). Effects of a supervised exercise program on the physical fitness and immunological function of HIV-infected patients. *The Journal Of Sports Medicine And Physical Fitness*, 50(4), 511–518.
- Gabriel, D. A., Kamen, G., & Frost, G. (2006). Neural adaptations to resistive exercise. *Sports Medicine*, 36(2), 133–149. doi:10.2165/00007256-200636020-00004
- Garcia, A., Fraga, G. A., Vieira, R. C., Jr, Silva, C. M. S., Trombeta, J. C. D. S., Navalta, J. W., ... Voltarelli, F. A. (2014). Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. *Journal Of Sports Sciences*, 32(8), 785–792. doi:10.1080/02640414.2013.858177
- Gomes-Neto, M., Conceicao, C. S., Carvalho, V. O., & Brites, C. (2013). A systematic review of the effects of different types of therapeutic exercise on physiologic and functional measurements in patients with HIV/AIDS. *Clinics*, 68(8), 1157–1167. doi:10.6061/clinics
- Grace, J. M., Semple, S. J., & Combrink, S. (2015). Exercise therapy for human immunodeficiency virus/AIDS patients: Guidelines for clinical exercise therapists. *Journal of Exercise Science & Fitness*, 13(1), 49–56. doi:10.1016/j.jesf.2014.10.003
- Hedges, L. V., & Olkin, I. (2014). *Statistical method for meta-analysis*. London: Academic press.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ: British Medical Journal*, 327(7414), 557. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
- Johnson, B. T., MacDonald, H. V., Bruneau, M. L., Jr, Goldsby, T. U., Brown, J. C., Huedo-Medina, T. B., & Pescatello, L. S. (2014). Methodological quality of meta-analyses on the blood pressure response to exercise: A review. *Journal Of Hypertension*, 32(4), 706–723. doi:10.1097/HJH.0000000000000097
- Kietrys, D., & Galantino, M. L. (2014). Can progressive resistive exercise improve weight, limb girth, and strength of individuals with hiv disease? *And Strength Of Individuals With Hiv Disease? Physical Therapy*, 94(3), 329–333. doi:10.2522/ptj.20120466
- Ley, C., Leach, L., Barrio, M. R., & Bassett, S. (2014). Effects of an exercise programme with people living with HIV: Research in a disadvantaged setting. *African Journal of AIDS Research*, 13(4), 313–319. doi:10.2989/16085906.2014.961937
- Lox, C. L., McAuley, E., & Tucker, R. S. (1995). Exercise as an intervention for enhancing subjective well-being in an HIV-1 population. *Journal Of Sport And Exercise Psychology*, 17, 345–362. doi:10.1123/jsep.17.4.345
- Maartens, G., Celum, C., & Lewin, S. R. (2014). HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet*, 384(9939), 258–271. doi:10.1016/S0140-6736(14)60164-1
- McFarlin, B. K., Flynn, M. G., Phillips, M. D., Stewart, L. K., & Timmerman, K. L. (2005). Chronic resistance exercise training improves natural killer cell activity in older women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(10), 1315–1318. doi:10.1093/gerona/60.10.1315
- Medicine, A. C. o. S. (2009). American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine And Science In Sports And Exercise*, 41(3), 687. doi:10.1249/MSS.0b013e3181915670
- Mendes, E. L., Andaki, A. C. R., Amorim, P. R. D. S., Natali, A. J., Brito, C. J., & Paula, S. O. D. (2013). Treinamento físico para indivíduos HIV positivo submetidos à HAART: Efeitos sobre parâmetros antropométricos e funcionais. *Reviews Bras Med Esporte*, 19(1), 16–21. doi:10.1590/S1517-86922013000100003

- Miles, M., Kraemer, W., Nindl, B., Grove, D., Leach, S., Dohi, K., ... Mastro, A. (2003). Strength, workload, anaerobic intensity and the immune response to resistance exercise in women. *Acta Physiologica Scandinavica*, 178(2), 155–163. doi:10.1046/j.1365-201X.2003.01124.x
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... Stewart, L. A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, 4(1), 1. doi:10.1186/2046-4053-4-1
- Neto, M. G., Conceição, C. S., Carvalho, V. O., & Brites, C. (2015). Effects of Combined Aerobic and Resistance Exercise on Exercise Capacity, Muscle Strength and Quality of Life in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*, 10(9), e0138066. doi:10.1371/journal.pone.0138066
- O'Brien, K., Nixon, S., Tynan, A. M., & Glazier, R. (2010). Aerobic exercise interventions for adults living with HIV/AIDS. *Cochrane Database Of Systematic Reviews (Online)*, 8(8), CD001796.
- O'Brien, K., Tynan, A.-M., Nixon, S., & Glazier, R. (2008). Effects of progressive resistive exercise in adults living with HIV/AIDS: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *AIDS Care*, 20(6), 631–653. doi:10.1080/09540120701661708
- Pérez-Moreno, F., Cámara-Sánchez, M., Tremblay, J., Riera-Rubio, V., Gil-Paisán, L., & Lucia, A. (2007). Benefits of exercise training in Spanish prison inmates. *International Journal Of Sports Medicine*, 28(12), 1046–1052. doi:10.1055/s-2007-965129
- Rigsby, L. W., Dishman, R. K., Jackson, A. W., Maclean, G. S., & Raven, P. B. (1991). Effects of exercise training on men seropositive for the human immunodeficiency virus-1. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 24(1), 6–12.
- Rigsby, L. W., Dishman, R., Jackson, A. W., Maclean, G., & Raven, P. (1992). Effects of exercise training on men seropositive for the human immunodeficiency virus-1. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. doi:10.1249/00005768-199201000-00003
- Shephard, R. (2014). Physical impairment in hiv infections and aids: responses to resistance and aerobic training. *The Journal Of Sports Medicine And Physical Fitness*, 55(9), 1013–1028.
- Shevitz, A. H., Wilson, I. B., McDermott, A. Y., Spiegelman, D., Skinner, S. C., Antonsson, K., ... Gorbach, S. L. (2005). A comparison of the clinical and cost-effectiveness of 3 intervention strategies for AIDS wasting. *J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 38(4), 399–406. doi:10.1097/01.qai.0000152647.89008.2b
- Silva, N. L., Oliveira, R. B., Fleck, S. J., Leon, A. C., & Farinatti, P. (2014). Influence of strength training variables on strength gains in adults over 55 years-old: A meta-analysis of dose–response relationships. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 17(3), 337–344. doi:10.1016/j.jsams.2013.05.009
- Souza, P. M. L. D., Jacob-Filho, W., Santarém, J. M., Silva, A. R. D., Li, H. Y., & Burattini, M. N. (2008). Progressive resistance training in elderly hiv-positive patients: Does it work? *Clinics*, 63(5), 619–624. doi:10.1590/S1807-59322008000500009
- Spence, D., Galantino, M., Mossberg, K., & Zimmerman, S. (1990). Progressive resistance exercise: Effect on muscle function and anthropometry of a select AIDS population. *Arch Phys Med Rehabil*, 71(9), 644–648.
- U.S. Department of Veterans Affairs. (2016) Exercise Resources for HIV-Positive People [U.S. Department of Veterans Affairs]. Retrieved from <http://www.hiv.va.gov/patient/daily/exercise/index.asp>
- Wilson, J. M., Marin, P. J., Rhea, M. R., Wilson, S. M., Loenneke, J. P., & Anderson, J. C. (2012). Concurrent training: a meta-analysis examining interference of aerobic and resistance exercises. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 26(8), 2293–2307. doi:10.1519/JSC.0b013e31823a3e2d
- Wooten, J. S., Nambi, P., Gillard, B. K., Pownall, H. J., Coraza, I., Scott, L. W., ... Balasubramanyam, A. (2013). Intensive lifestyle modification reduces Lp-PLA2 in dyslipidemic HIV/HAART patients. *Medicine And Science In Sports And Exercise*, 45(6), 1043. doi:10.1249/MSS.0b013e3182843961
- Yahiaoui, A., McGough, E. L., & Voss, J. G. (2012). Development of evidence-based exercise recommendations for older HIV-infected patients. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 23(3), 204–219. doi:10.1016/j.jana.2011.06.001
- Yao, X., Li, H., & Leng, S. X. (2011). Inflammation and immune system alterations in frailty. *Clinics In Geriatric Medicine*, 27(1), 79–87. doi:10.1016/j.cger.2010.08.002
- Yao, Y., Luo, Y., He, Y., Zheng, Y., Zhang, Q., Zhou, H., ... He, M. (2013). The effect of a year of highly active antiretroviral therapy on immune reconstruction and cytokines in HIV/AIDS patients. *AIDS Research And Human Retroviruses*, 29(4), 691–697. doi:10.1089/aid.2012.0275
- Yarasheski, K. E., Cade, W. T., Overton, E. T., Mondy, K. E., Hubert, S., Lacity, E., ... Reeds D. N. (2010). Exercise training augments the peripheral insulin-sensitizing effects of pioglitazone in HIV-infected adults with insulin resistance and central adiposity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 300(1), E243–51. doi:10.1152/ajpendo.00468.2010
- Yarasheski, K. E., Cade, W. T., Overton, E. T., Mondy, K. E., Hubert, S., Lacity, E., ... Reeds, D. N. (2011). Exercise training augments the peripheral insulin-sensitizing effects of pioglitazone in HIV-infected adults with insulin resistance and central adiposity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 300(1), E243–E251. doi:10.1152/ajpendo.00468.2010
- Zanetti, H., Da Cruz, L., Lourenco, C., Neves, F., Silva-Vergara, M., & Mendes, E. (2016a). Does nonlinear resistance training reduce metabolic syndrome in people living with HIV? A randomized clinical trial. *The Journal Of Sports Medicine And Physical Fitness*. Advance online publication.
- Zanetti, H. R., & Cruz, L. G. D., Lourenço, C. L. M., Neves, F. D. F., Silva-Vergara, M. L., & Mendes, E. L. (2016b). Non-linear resistance training reduces inflammatory biomarkers in persons living with hiv: a randomized controlled trial. *European Journal Of Sport Science*, 16(8):1232–1239

APÊNDICE II

Sintaxe de busca :

("Aerobic exercise"[title/abstract] OR "Aerobic training"[title/abstract] OR Jogging[title/abstract] OR Running[title/abstract] OR Walking[title/abstract] OR "High intensity interval training"[title/abstract] OR "Continuous exercise"[title/abstract] OR "exercise training"[title/abstract] OR HIIT[title/abstract] OR HIT[title/abstract] OR "cycle ergometer"[title/abstract] OR bicycle[title/abstract] OR swimming[title/abstract]) AND (HIV [MeSH Terms] OR HIV[title/abstract] OR "acquired immunodeficiency syndrome virus"[title/abstract] OR "aids virus"[title/abstract] OR "aids viruses"[title/abstract] OR "human immunodeficiency virus"[title/abstract] OR "acquired immune deficiency syndrome virus"[title/abstract]) Filters: Humans; English