



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ALESANDRO GARCIA

**EFEITO DO TREINAMENTO COM PESOS SOBRE
PARÂMETROS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO**

Londrina
2019

ALESANDRO GARCIA

**EFEITO DO TREINAMENTO COM PESOS SOBRE
PARÂMETROS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO**

Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, como requisito à obtenção do título de Doutor em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Ademar Avelar de Almeida Júnior

Londrina
2019

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

Garcia, Alesandro.

Efeito do Treinamento com pesos sobre parâmetros do sistema imunológico em pessoas vivendo com HIV/AIDS: Ensaio clínico randomizado controlado / Alesandro Garcia. - Londrina, 2019.

60 f. : il.

Orientador: Ademar Avelar de Almeida Junior.

Tese (Doutorado em Educação Física) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esportes, 2019. Inclui bibliografia.

1. Infecção por HIV - Tese. 2. Sistema imunitário - Tese. 3. Treinamento de força Tese. I. Junior, Ademar Avelar de Almeida. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esportes. III. Título.

ALESANDRO GARCIA

**EFEITO DO TREINAMENTO COM PESOS SOBRE
PARÂMETROS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO EM PESSOAS
VIVENDO COM HIV/AIDS:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO**

Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, como requisito à obtenção do título de Doutor em Educação Física.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Ademar Avelar de Almeida
Júnior
Universidade Estadual de Maringá – UEM

Prof. Dra. Solange de Paula Ramos
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Dennis Armando Bertolini
Universidade Estadual de Maringá – UEM

Prof. Dr. Fabrício Azevedo Voltarelli
Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT

Prof. Dr. Wendell Arthur Lopes
Universidade Estadual de Maringá – UEM

Londrina, 22 de fevereiro de 2019.

Dedico este trabalho a minha esposa Fernanda e a minha filha Júlia pela paciência e amor, sem elas nada teria sentido.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecer a Deus por ter me concedido graça de ter realizado este trabalho, sem ele nada é possível.

Aos meus familiares meu Pai Afonso e minha Mãe Dirce, minhas irmãs Aline, Adriana, Alicelena e a meu irmão Afonso Henrique.

Aos familiares da minha esposa que sempre me deram força para concluir este trabalho.

Ao meu orientador professor Dr. Ademar Avelar que me acompanhou durante esses longos quatro anos.

Aos professores Dennis Bertolini, Fabricio Voltarelli, Solange de Paula Ramos, Wendel Arthur Lopes, por terem aceitado com prazer fazer parte da banca de avaliação, contribuindo para a realização deste trabalho. Aos professores Roberto Bazotte e Wilson Rinaldi suplentes.

Em especial ao professor e amigo Fabricio Voltarelli que sempre se prontificou a me ajudar e orientar no melhor caminho a seguir contribuindo de forma magistral em minha formação.

Em especial ao professor Dennis por sua parceria inigualável.

A todos que de forma direta e indireta contribuíram para a realização deste trabalho meu amigo Thiago Neves, Dayane e todos os participantes do GEPENSE.

Aos novos amigos que fiz na cidade de Maringá-PR.

Em especial aos pacientes que participaram do meu estudo que Deus os abençoe.

“A simplicidade e o último degrau da sabedoria”

khalil-gibran

Garcia, Alesandro. **Efeito do treinamento com pesos sobre parâmetros do sistema imunológico em pessoas vivendo com HIV/Aids**: ensaio clínico randomizado controlado. 2019. 60 f. Tese (Doutorado em Educação Física) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

RESUMO

A infecção causada pelo HIV é caracterizada pela diminuição do número de células TCD4⁺ e aumento das células TCD8⁺, causando inversão na razão TCD4/TCD8, podendo ser um possível marcador para caracterizar disfunção imunológica. O presente estudo investigou o efeito do treinamento com pesos (TP) sobre parâmetros do sistema imunológico em pessoas vivendo com HIV / aids (PVHA). A amostra foi composta por 18 PVHA, de ambos os sexos, com idade média de 44±11,34 anos, alocados em dois grupos, sendo: grupo TP (GT; n=11): submetido a um protocolo padronizado de TP durante 8 semanas, 3 vezes por semana; grupo controle (GC; n=7): monitorado nas condições habituais de vida. As avaliações foram realizadas nos momentos pré e pós TP e comparadas ao GC nos dois momentos. A contagem de células TCD4⁺ e TCD8⁺ foi realizada por Citometria de fluxo e as concentrações das citocinas Interferon gama (INF- γ) e Interleucina-4 (IL-4) foram determinadas pelo método de – (ELISA). Os dados foram processados por meio do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS[®] Versão 22.0). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para análise da normalidade dos dados. Conforme normalidade, aplicou-se teste t de Student ou de Wilcoxon para análise dos dados. Os resultados estão expressos como média±DP (p<0,05). O TP proporcionou um aumento de força no GT na magnitude de 88% em média para todos os exercícios. Quanto as diferenças intergrupo GT em relação a GC nos momentos pré e pós TP as células TCD4⁺ não apresentaram alterações significativas o mesmo ocorrendo para a razão TCD4⁺/TCD8⁺. O mesmo ocorreu com as citocinas nos momentos pós TP para INF- γ GC (0,66±0,77) vs. GT (1,22±1,53) p=0,38, IL4 GC (14,99 ±2,84) vs. GT (15,58±4,00) p=0,73 e razão entre elas INF- γ / IL4 GC (0,04±10,13) vs. GT (0,08±10,15) p=0,81. Com base nos resultados obtidos, é possível concluir que 8 semanas de TP promoveram de forma expressiva aumento da força muscular sem provocar alterações adversas no SI de PVHA.

Palavras-chave: Infecção por HIV. Sistema imunitário. Treinamento de força.

Garcia, Alesandro. **Effect of weight training on parameters of the immune system in people living with HIV / Aids**: a randomized controlled clinical trial. 2019. 60 p. Thesis (Doctoral Degree in Physical Education) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

ABSTRACT

HIV infection is characterized by a decrease in the number of CD4 + T cells and an increase in CD8 + T cells, causing inversion in the TCD4 / TCD8 ratio, which may be a possible marker to characterize immune dysfunction. The present study investigated the effect of weight training (TP) on parameters of the immune system in people living with HIV / AIDS (PLHA). The sample consisted of 18 PLHAs, of both sexes, with a mean age of 44 ± 11.34 years, allocated in two groups, being: TP group (GT; n = 11): submitted to a standardized protocol of PT during 8 weeks, 3 times per week; control group (CG; n = 7): monitored in the usual conditions of life. The evaluations were performed at the pre and post TP moments and compared to the CG at the two moments. TCD4 + and TCD8 + cell counts were performed by flow cytometry and the concentrations of the cytokines Interferon gamma (INF- γ) and Interleukin-4 (IL-4) were determined by the (ELISA) method. Data were processed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS® Version 22.0). The Shapiro-Wilk test was used to analyze the normality of the data. According to normality, Student t test or Wilcoxon test was applied for data analysis. The results are expressed as mean \pm SD ($p < 0.05$). TP provided an increase in GT strength of 88% on average for all exercises. As for the GT intergroup differences in relation to GC in the pre and post TP moments, the TCD4 + cells did not present significant changes, the same occurring for the TCD4 + / TCD8 + ratio. The same occurred with the cytokines at moments post TP for INF- γ GC (0.66 ± 0.77) vs. GT (1.22 ± 1.53) $p = 0.38$, IL4 GC (14.99 ± 2.84) vs. GT (15.58 ± 4.00) $p = 0.73$ and ratio between them INF- γ / IL4 GC (0.04 ± 10.13) vs. GT (0.08 ± 10.15) $p = 0.81$. Based on the results obtained, it is possible to conclude that 8 weeks of TP significantly increased muscle strength without causing adverse changes in the PLHA SI.

Keywords: HIV infection. Immunity system. Strength training.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Ciclo Reprodutivo do HIV	21
Figura 2.	Imunidade inata e adaptativa	22
Figura 3.	Tipos de imunidade adaptativa	23
Figura 4.	Classes de linfócitos T	24
Figura 5.	Características gerais das células T com destaque para os linfócitos T auxiliares (subtipos Th1 e Th2) e para as citocinas de diferenciação e ativação	25
Figura 6.	Fluxograma de seleção e acompanhamento da amostra	33
Figura 7.	Delineamento experimental do estudo	34
Figura 8.	Comparação intergrupos das células painel A (TCD4 ⁺), células painel B (TCD8 ⁺) e painel C (Razão TCD4 ⁺ /TCD8 ⁺) dos participantes por grupo	39
Figura 9.	Dados individualizados das células TCD4 ⁺ , células TCD8 ⁺ e Razão TCD4 ⁺ /TCD8 ⁺ dos participantes intragrupo	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características iniciais dos participantes	37
Tabela 2.	Carga levantada por exercício, pelo grupo treinamento, na primeira (semana 2) e na última semana (semana 9) de treinamento (n=11)	38
Tabela 3.	Análise das concentrações de IL-4, INF- γ e a razão entre elas	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
GC	Grupo controle
GT	Grupo treinamento
HAART	Terapia Antiretroviral de Altamente Ativa
HIV	Virus da imunodeficiência Humana
IF	Inibidor de fusão
IL-4	Interleucina 4
INF-γ	Interferon gama
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/aids
RM	Repetições máximas
TCD4⁺	Linfócito T auxiliar
TCD8⁺	Linfócito T Citotóxico
TP	Treinamento com pesos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivos Especificos	18
3	REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1	Aids e HIV: Prevalência Mundial e Brasileira	19
3.2	Contaminação pelo HIV, Replicação Viral	19
3.	Sistema Imunológico e HAART	21
3.4	Razão TCD4 ⁺ /TCD8 ⁺ e HIV	27
3.5	Exercício Físico, Fatores Imunológicos e HIV	28
4	MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1	Amostra	32
4.2	Delineamento Experimental	34
4.3	Coletas e Armazenamento das Amostras de Sangue	34
4.4	Citometria de fluxo e Ensaio Imunoenzimático	34
4.5	Protocolo de Treinamento com Pesos	35
4.6	Tratamento Estatístico	36
5	RESULTADOS	37
6	DISCUSSÃO	42
7	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXOS	53

1 INTRODUÇÃO

Dados epidemiológicos indicam mais de 36 milhões de pessoas infectadas no mundo com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (WHO, 2017), causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), com uma estimativa de 798 mil pessoas infectadas com HIV no Brasil até o ano de 2017 (BRASIL, 2017).

Embora muito se tenha evoluído em relação ao tratamento da doença nos últimos anos, ainda não se tem a cura para a AIDS. Entretanto, os avanços na Ciência e na Medicina vêm proporcionando aumento da expectativa de vida para pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) por meio da Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (*Highly Active Antiretroviral Therapy* - HAART), Apesar das reduções no risco de morte com o uso da HAART, as pessoas infectadas pelo HIV continuam a ter aumento da morbidade e mortalidade em comparação com a população em geral, muitas vezes devido a eventos não relacionados com a AIDS (LEWDEN et al., 2012; SAMJI et al., 2013), contudo o aumento da expectativa de vida resultou no surgimento de patologias crônicas como doenças cardiovasculares, renais, hepáticas, osteoporose, resistência à insulina e diabetes tipo II, disfunção neurocognitiva, câncer e fragilidade (BROWN et al., 2005; BROWN e QAQISH, 2006; HEATON et al., 2010; DEEKS et al., 2013; FREIBERG et al., 2013; CHEN et al., 2015; KOOIJ et al., 2016), essas comorbidade estão associadas ao envelhecimento, as evidências apontam para uma relação muito forte com a idade, como síndrome geriátrica, que incluem sarcopenia, fragilidade e quedas, são condições que geralmente ocorrem em adultos mais velhos (HAWKINS et al., 2017), os mecanismos envolvidos na síndrome geriátrica entre PVHA que recebem a HAART são multifatoriais, mas acredita-se que a ativação imunológica continua e a inflamação crônica sejam fatores primários, mesmo com a supressão efetiva da replicação do HIV, (HAWKINS et al., 2017).

A inflamação sistêmica causada pela ativação imunitária persistente nessa população é o grande implicador dessas doenças, mesmo com o uso da HAART, não alcançando os níveis vistos em populações não infectadas pelo HIV (HILEMAN e FUNDERBURG, 2017), esse fato ocorre em parte porque a infecção viral elimina as células linfocitárias (T) com os receptores ($CD4^+$) no processo final da replicação viral obrigando o sistema imunológico (SI) a produzir mais células $TCD4^+$ para repor as perdas criando um ciclo vicioso e favorável ao vírus (MURPHY, 2014). Esse ciclo acarreta maior recrutamento das células T com receptores ($CD8^+$), o aumento dessas células em detrimento das células $TCD4^+$, mesmo com o uso da HAART e a normalização nas contagens das células $TCD4^+$ a proporção entre elas não é alcançada (SERRANO-VILAR, 2014), a relação $TCD4^+/TCD8^+$ está associado a um aumento

da ativação imunológica e risco de morbidade e mortalidade (SERRANO-VILAR, 2014), sua normalização deve ser ≥ 1 (LAURENCE, 1993; CABY, 2017)

Na ativação de células TCD4⁺ os linfócitos Th (*helpers*) sofrem uma diferenciação entre Th1 e Th2 via de sinalização, ambas mediadas por citocinas, produzindo citocinas como produto final no combate a infecção (MURPHY, 2014), as células Th1 produzem o Interferon gama (INF- γ) pró-inflamatórias e Th2 produz Interleucina-4 (IL-4) anti-inflamatórias como seus principais produtos, onde o desequilíbrio dessas vias pode ocasionar imunopatologia precoce da infecção e consequências associadas a longo prazo, haja visto a capacidade inibitória entre elas (STACEY et al., 2009). O INF- γ é secretado principalmente por células T ativadas e células assassinas naturais (NK), e pode promover a ativação de macrófagos, mediar a imunidade antiviral e antibacteriana, melhorar a apresentação de antígenos, orquestrar a ativação do sistema imune inato, coordenar a interação linfócito-endotélio, regular o equilíbrio Th1 / Th2 e controlar proliferação celular e apoptose(MURPHY, 2014).

A IL-4 é a citocina chave que conduz a diferenciação de células Th2 produtoras de IL-4 a partir de células T virgens. Além de células Th2, basófilos, mastócitos, células T NK e células linfoides inatas do tipo II produzem IL-4(MURPHY, 2014). Ambas as citocina exercem influência na regulação e ativação imunológica e na inflamação.

Em idosos não infectados pelo HIV a inflamação tem uma forte implicação na perda de massa muscular e na redução da força (JO et al., 2012) as reduções nas populações de células-tronco musculares, promove sua mudança para um fenótipo fibrogênico e modula a sarcopenia em resultado do envelhecimento do sistema imunológico, em especial os macrófagos, podem ter papéis importantes na modulação do crescimento e regeneração muscular (WANG et al., 2019). A sarcopenia é definida por índice de massa muscular esquelética baixo, força muscular diminuída e baixo desempenho físico e está associada ao envelhecimento que pode levar a perda de funcionalidade e mortalidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

A perda de massa muscular ou sarcopenia parece ser um dos fatores associados a essa cascata de eventos negativos relacionados a infecção pelo HIV, com alta prevalência em PVHA (PINTO NETO et al., 2016; ECHEVERRIA et al., 2018), a progressão da sarcopenia parece estar relaciona com o tempo de infecção (ECHEVERRIA et al., 2018).

A prática regular de exercícios físicos tem se mostrado uma boa estratégia visando a melhora metabólica e do SI em Pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) submetidos a

treinamentos com peso, aeróbio ou combinado, (LINDEGAARD et al., 2008; SOUZA; MARQUES, 2009; BESSA et al., 2017). Vários trabalhos têm apontado o exercício físico como coadjuvante ao tratamento convencional, promovendo aumento das células TCD4⁺ com treinamentos distintos ou combinados (PERNA et al., 1993; SOUZA; MARQUES, 2009; TERRA et al., 2012; GARCIA et al., 2014). E ainda tem contribuído na modulação dos sistemas oxidantes e anti-oxidantes e redução da peroxidação lipídica causadas por espécies reativas de oxigênio (GARCIA et al., 2014). O exercício físico parece ser uma estratégia funcional na redução da sarcopenia e do estresse oxidativo (AOI; SAKUMA, 2011; BRIOCHE; LEMOINE-MOREL, 2016).

O treinamento com pesos (TP) tem aparecido na literatura como bom promotor na melhora da mobilidade com o aumento da massa muscular consequentemente a força, manutenção da densidade mineral óssea e melhora na qualidade de vida relacionada à saúde em geral de idosos sem infecção pelo HIV (HART; BUCK, 2019), as análises exploratórias de uma recente meta-análise em idosos sugeriram que a redução nos marcadores inflamatórios poderiam ser dependentes do aumento da massa muscular e maior volume dos protocolos de treinamento com pesos (SARDELI et al., 2018).

O TP tem contribuído substancialmente na melhora da qualidade de vida dos idosos e o mesmo pode ser observado em relação as PVHA quando nos referimos a melhora da força muscular em membros superiores e inferiores após TP e/ou treinamento combinado realizado sob supervisão profissional (PÉREZ CHAPARRO et al., 2018). O TP aumentou com segurança a força de PVHA com idade acima de 60 anos, onde os níveis de desempenho alcançaram os níveis encontrados no grupo controle saudável (SOUZA et al., 2011).

O aumento de força muscular tem aparecido como um dos principais objetivos no uso do TP e tem se mostrado eficiente nessa variável em diversas condições de treinamento. Existem estudos onde a variação do tempo de treino a partir de 8 a 24 semanas e do volume com séries de 8 a 15 repetições confirmam esses resultados (ROUBENOFF e WILSON et al., 2001; YARASHESKI et al., 2001; TERRA et al., 2012; BESSA et al., 2017), em estudos que observaram o SI encontraram melhora em componentes imunológicos como aumento na contagem das células TCD4⁺ e redução na relação TCD4⁺/TCD8⁺ (SOUZA et al., 2008; ZANETTI et al., 2016; BESSA et al., 2017).

No estudo de ZANETTI et al., (2016) seus resultados mostraram uma redução nas citocinas inflamatórias e aumento nas anti-inflamatórias com o uso do TP.

Nos mediadores imunológicos e suas vias de sinalização, os efeitos diretos sobre as citocinas produzidas por células TCD4⁺ estão relacionados ao volume e à intensidade do

exercício, onde exercícios de intensidade moderada promovem aumento na produção de células Th1 e, conseqüentemente, aumento de INF- γ ; ainda, os exercícios físicos intensos causam a elevação na produção das células Th2, com conseqüente aumento na produção da IL-4 e diminuição dos danos no tecido muscular resultantes da inflamação (TERRA et al., 2012).

As alterações causadas pelo exercício são vistas em células apresentadoras de antígeno (como macrófagos e células dendríticas), neutrófilos, células natural killers (NK) e em moléculas de superfície como os receptores do tipo Toll (TLR) e do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC II), além das modificações promovidas em todo o repertório de citocinas (TERRA et al., 2012). As alterações no sistema imune são dependentes dos parâmetros inerentes ao exercício e que para que todas estas alterações ocorram, algumas cascatas de sinalização celular são acionadas, dando origem a um complexo processo de fosforilação/desfosforilação que culmina em ativação de fatores de transcrição, tradução de RNAm, síntese proteica e proliferação celular (TERRA et al., 2012). O TP se mostrou mais eficiente do que o treinamento combinado em relação a aumentos na ativação das células satélites e síntese de proteínas miofibrilares (LIM et al., 2017).

Os estudos vem apontando que o TP objetivando o ganho de massa muscular parece ser uma estratégia importante no controle e possível reversão da sarcopenia ou pré-sarcopenia, aumento na contagem das células TCD4⁺, redução na relação TCD4⁺/TCD8⁺ e redução ou modulação do INF- γ e da IL 4, citocinas relacionadas a regulação do SI e inflamação crônica causada pela ativação imunitária persistente observado em PVHA.

2 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi verificar se oito semanas de TP podem provocar alterações em parâmetros do sistema imunológico de pessoas vivendo com HIV/Aids.

2.1 Objetivos Específicos

Proporcionar aumento de força após 8 semanas de TP.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Aids e HIV: Prevalência Mundial e Brasileira.

A epidemia de Aids nos Estados Unidos da América teve início, oficialmente, com a publicação, em 5 de junho de 1981, do boletim do Centro de Controle de Doença, o qual continha um relatório apresentando pneumonia por *Pneumocystis de Carinii* no Centro Médico da Universidade da Califórnia, Los Angeles e o HIV foi identificado como o agente etiológico em 1983 (SHARP; HAHN, 2011).

Em 2017, 36,9 milhões de pessoas viviam com HIV e esse número tende a aumentar, pois o advento da HAART elevou a expectativa de vida dessa população, aproximadamente 21,7 (59%) milhões de pessoas tinham acesso ao tratamento nesse mesmo período. Ao mesmo tempo, apesar de novas infecções pelo HIV diminuírem, ainda é alarmante bem como de mortes relacionadas com a Aids a cada ano. Somente no ano de 2017, cerca de 1,8 milhões de pessoas foram infectadas com o HIV e 940 mil pessoas morreram de doenças relacionadas com a Aids (WHO, 2019).

De 1980 a junho de 2018, foram identificados 926.742 casos de Aids no Brasil. O país tem registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos de Aids no período de cinco anos. O número anual de casos de Aids vem diminuindo desde 2013, quando atingiu 43.269 casos; em 2017 foram registrados 37.791 casos. (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2017).

3.2 Contaminação pelo Hiv, Replicação Viral.

A transmissão do HIV ocorre em circunstâncias em que exista contato sanguíneo direto ou com fluidos corporais, contendo o vírus, ou com células infectadas por meio, principalmente, de três vias de transmissão: contato sexual, inoculação parenteral e passagem do vírus da mãe ao filho recém-nascido. O principal modo de transmissão é a prática de relações sexuais desprovidas do uso de preservativos (ABBAS, 2005). De acordo com os aspectos clínicos, a infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases: 1) infecção aguda; 2) fase assintomática ou latência clínica; 3) fase sintomática inicial ou precoce; e 4) Aids (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000; ABBAS, 2005; MURPHY, 2014).

Ciclo virai do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Figuras superiores: o vírus liga-se ao CD4 por meio de gp120, que é alterada pela ligação ao CD4, de modo que agora também se liga a um receptor de quimiocina que atua como correceptor para a entrada virai.

Essa ligação libera gp41, que, então, causa a fusão do envelope virai com a membrana celular e a liberação do núcleo virai no citoplasma (MURPHY, 2014). Uma vez no citoplasma, o núcleo virai libera o genoma de RNA, que é, então, reversamente transcrito em cDNA de fita dupla utilizando a transcriptase reversa. O cDNA de fita dupla migra até o núcleo celular em associação à integrase virai e à proteína Vpr, e é integrado dentro do genoma celular, tornando-se um provírus. A ativação das células T CD4 induz a expressão dos fatores de transcrição NFkB e NFAT, que se unem ao LTR proviral e iniciam a transcrição do genoma do HIV (MURPHY, 2014). Os primeiros transcritos virais são processados extensivamente, produzindo mRNAs processados que codificam muitas proteínas reguladoras, incluindo Tat e Rev. Tat aumenta a transcrição do provírus e une-se a transcritos de RNA, estabilizando-os de forma a permitir a sua tradução. Rev une-se aos transcritos de RNA e os transporta ao citosol. À medida que os níveis de Rev aumentam, transcritos menos processados e sem processamento são transportados ao núcleo. Os transcritos não processados e processados em um único sítio codificam as proteínas estruturais do vírus, e os transcritos sem processamento, que também são os novos genomas virais, são empacotados com essas proteínas para formar novas partículas virais (MURPHY, 2014). (Figura 1).

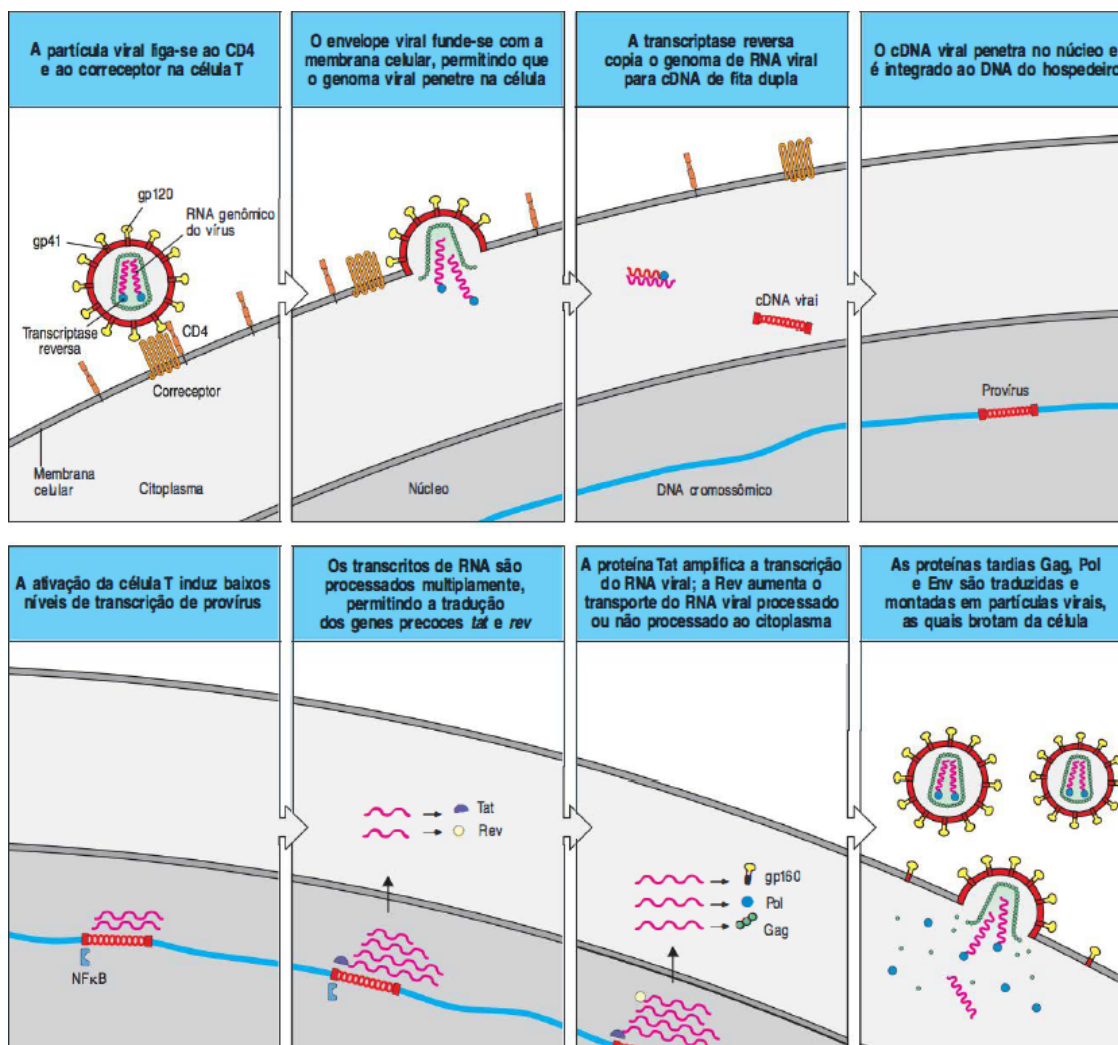


Figura 1. Ciclo Reprodutivo do HIV.

Fonte: MURPHY (2014).

3.3 Sistema Imunológico e HAART.

Devido à afinidade que o HIV possui com as células do sistema imunológico, é de suma importância entender como ele funciona. O termo imunidade deriva da palavra latina *immunitas*, que se refere à proteção contra demandas judiciais que os senadores romanos sofriam durante o seu mandato. Historicamente, a imunidade significa proteção contra doenças e, mais especificamente, contra doenças infecciosas. As células e as moléculas responsáveis pela imunidade constituem o sistema imunológico, ao passo que as suas respostas coletivas e coordenadas a substâncias estranhas são denominada resposta imunológica (ABBAS, 2005; MURPHY, 2014). A imunidade protetora contra

microrganismos é mediada tanto pelas reações iniciais da imunidade inata como pelas respostas posteriores da imunidade adaptativa (Figura 2).

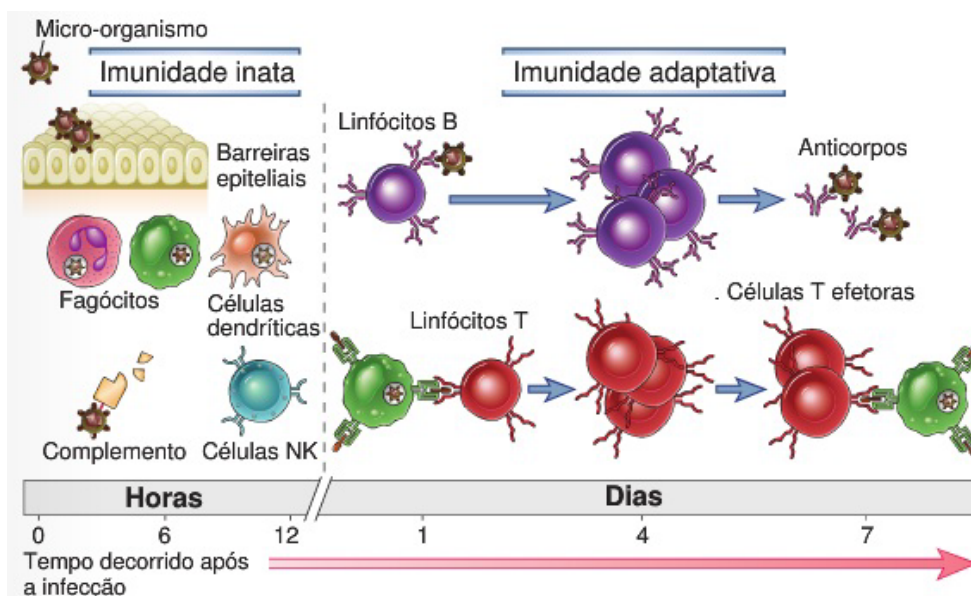


Figura 2. Imunidade inata e adaptativa.

Fonte: ABBAS (2005).

O sistema imunológico possui várias propriedades, as quais são de importância fundamental para suas funções normais. Essas propriedades incluem a especificidade para diferentes antígenos, repertório diverso capaz de reconhecer uma ampla variedade de antígenos, memória à exposição ao antígeno, capacidade de rápida expansão clonal de linfócitos específicos para resposta a um determinado antígeno, respostas especializadas a diferentes microrganismos, manutenção da homeostasia e capacidade de discriminar antígenos estranhos dos antígenos próprios. Os linfócitos são as únicas células capazes de reconhecer especificamente antígenos e, portanto, constituem as principais células da imunidade adaptativa. As duas subpopulações principais de linfócitos são as células B e as células T, que se diferem em seus receptores de antígenos e em suas funções (ABBAS, 2005). A imunidade adaptativa é dividida em humoral e celular. Na imunidade humoral, os linfócitos B secretam anticorpos que impedem as infecções por microrganismos extracelulares, eliminando-os. Na imunidade celular, os linfócitos T auxiliares ativam os macrófagos para

que os mesmos destroem os microrganismos fagocitados, ou, ainda, para que os linfócitos T citotóxicos destruam diretamente as células infectadas (Figura 3).

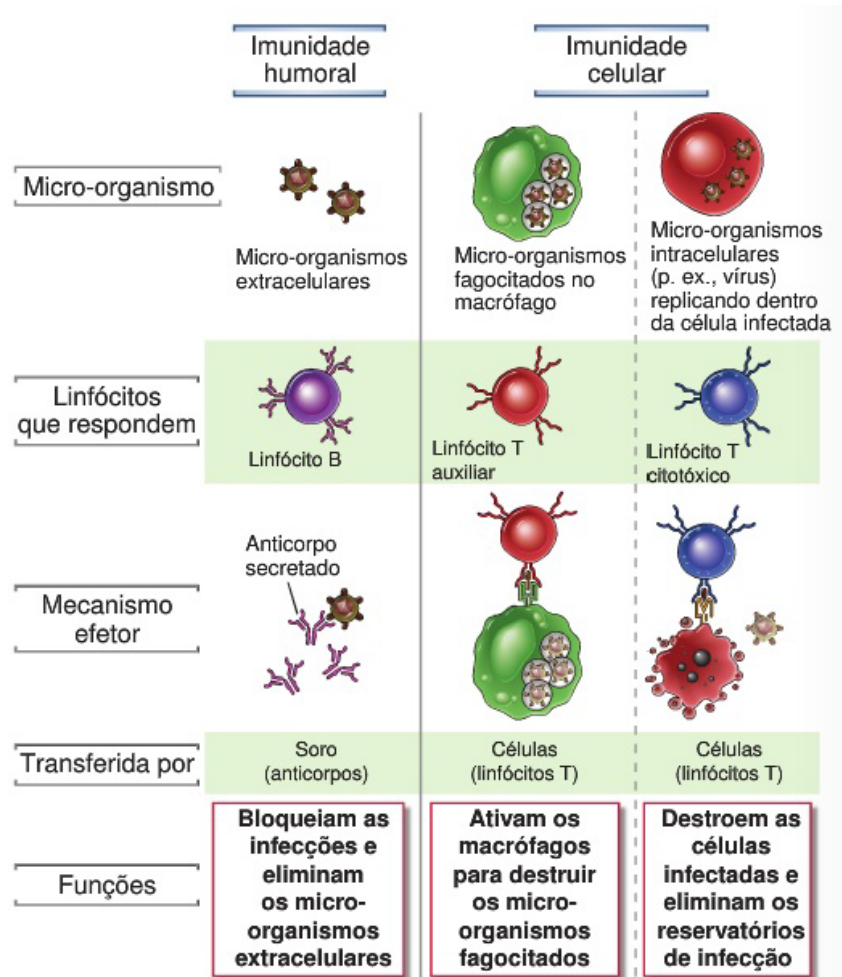


Figura 3. Tipos de imunidade adaptativa.

Fonte: ABBAS (2005).

Os linfócitos TCD4⁺ auxiliares ajudam os macrófagos a eliminar os microrganismos invasores e estimulam as células B a produzirem anticorpos. Os linfócitos TCD8⁺ citotóxicos destroem as células que contêm patógenos intracelulares, eliminando, assim, os reservatórios de infecção (ABBAS, 2005) (Figura 6).

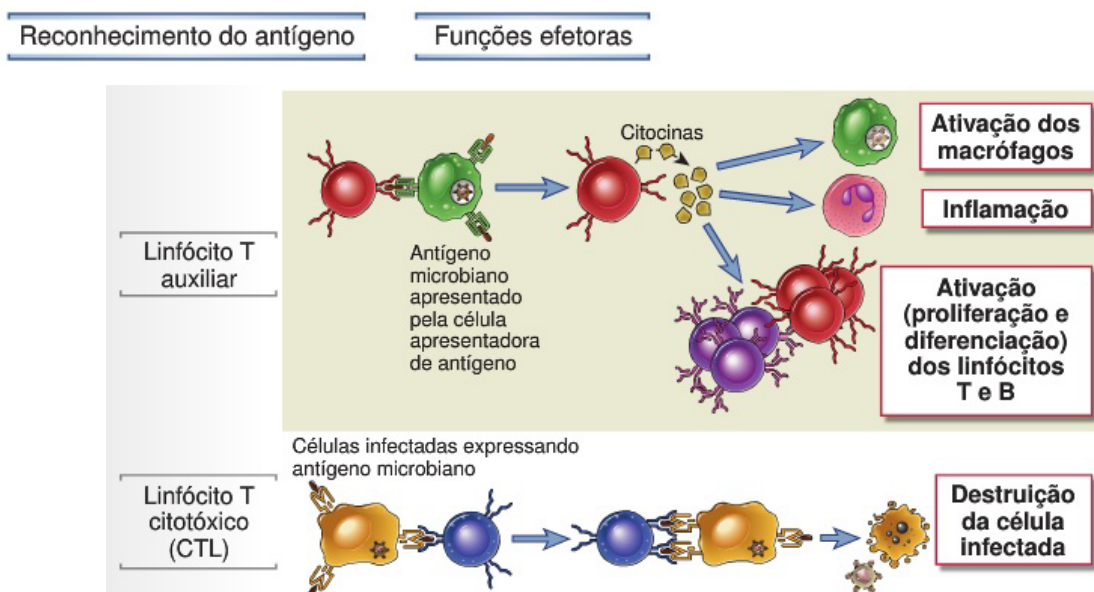


Figura 4. Classes de linfócitos T.

Fonte: ABBAS (2005).

Dos diversos tipos de linfócitos T efetores (T), os dois principais são os auxiliares (Th) e os citotóxicos, os quais apresentam um receptor de células T $\alpha\beta$ e as moléculas correceptoras, TCD4⁺ ou TCD8⁺, respectivamente. Os TCD4⁺ (Th) são responsáveis pela ativação de outras células da resposta imune na eliminação de patógenos e, ainda, na ativação dos linfócitos B (B), macrófagos ou mesmo TCD8⁺. Os TCD8⁺ estão envolvidos, principalmente, nas respostas antivirais (PARKIN; COHEN, 2001). Os linfócitos TCD4⁺ Th são subdivididos, funcionalmente, pelo padrão de citocinas que produzem. O Th0 pode se tornar um linfócito Th1, Th2 ou Th17 (BRADLEY, 2003; MURPHY, 2014).

Os Th1 produzem grandes quantidades de IL-2, que induz proliferação de linfócitos T (incluindo os próprios TCD4⁺ de maneira autócrina), além de induzir a proliferação e aumento da capacidade citotóxica dos TCD8⁺. Outra citocina produzida em elevadas concentrações pelos Th1 é o INF- γ , a qual ativa os macrófagos infectados com patógenos intracelulares, tais como microbactérias, protozoários e fungos, e possui papel relevante na ativação de TCD8⁺ (PARKIN; COHEN, 2001; MURPHY, 2014).

A ausência do receptor de INF- γ em pacientes com Aids promove infecções graves por microbactérias (TUERLINCKX *et al.*, 1997). Existe um ciclo de retroalimentação positiva na ação do INF- γ sobre outros Th0, induzindo sua polarização para a via de diferenciação Th1 e inibindo a via Th2 (BRADLEY, 2003; MURPHY, 2014). A resposta Th1 é essencial para o controle de patógenos intracelulares, enquanto que a resposta Th2 (resposta imune humoral)

produz IL-4 (PARKIN; COHEN, 2001; MURPHY, 2014). As respostas Th2 estão associadas com as doenças alérgicas e infecções por helmintos, uma vez que a IL-4 induz a troca de classe de imunoglobulinas (Ig) nos linfócitos B para IgE e a IL-5 induz a produção e ativação de eosinófilos. De forma análoga ao INF- γ , a IL-4 também promove retroalimentação positiva para a via Th2 e suprime a via Th1 (PARKIN, COHEN, 2001; BRADLEY, 2003; MURPHY, 2014) (Figura 5).

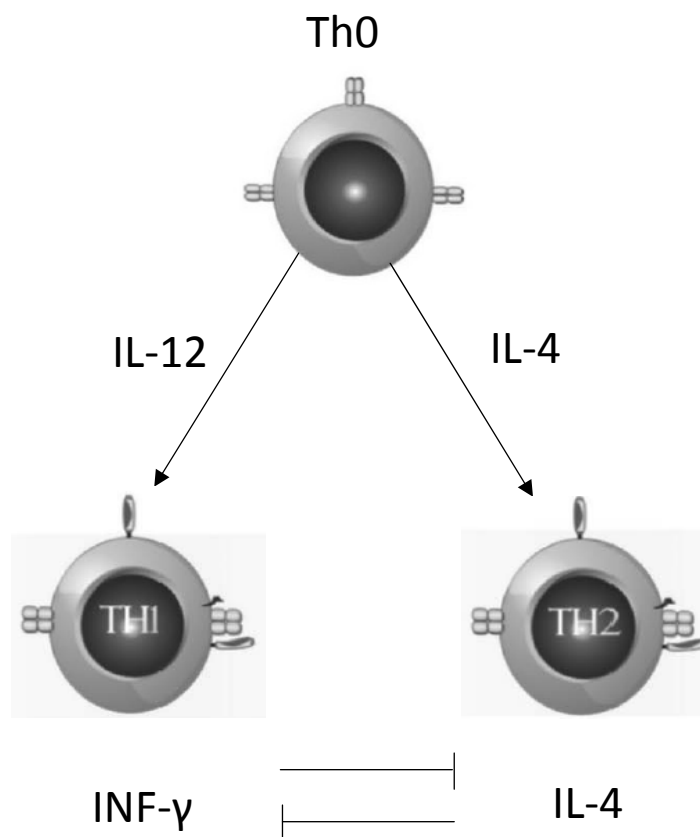


Figura 5. Características gerais das células T com destaque para os linfócitos T auxiliares (subtipos Th1 e Th2) e para as citocinas de diferenciação e ativação.

Fonte: Adaptado de ABBAS (2005).

Uma vez que o HIV penetra em uma célula, as enzimas pertencentes ao complexo da nucleoproteína se tornam ativas e dão início ao ciclo reprodutivo viral. Após isso, ocorre infecção aguda, a qual é parcialmente controlada pela resposta imune adaptativa, e avança para a infecção progressiva crônica dos tecidos linfoides periféricos. A infecção aguda é

caracterizada pela infecção das células da memória TCD4⁺ nos tecidos linfoides das mucosas bem como pela morte de muitas células infectadas. A transição da fase aguda para a fase crônica da infecção é caracterizada pela disseminação do HIV e pelo desenvolvimento de respostas imunes do hospedeiro (MURPHY, 2014).

Na fase crônica subsequente da doença, os linfonodos e o baço são locais de replicação contínua de HIV e destruição celular e os mecanismos, além de lise direta das células TCD4⁺ infectadas pelo vírus, sugerem esgotamento e perda da função destas células nos indivíduos infectados. Ainda, as aberrações funcionais no sistema imunológico dos indivíduos exacerbam a deficiência imunológica provocada pela depleção de células TCD4⁺. Para além disso, os macrófagos, as células dendríticas e as células dendríticas foliculares são infectados ou lesionados pelo HIV, resultando em progressão da imunodeficiência (ABBAS, 2005).

Em indivíduos saudáveis, as células TCD4⁺ podem ser duas vezes maiores em quantidade que as células TCD8⁺, porém, quando em estado assintomático, essa relação pode ser invertida na maioria dos indivíduos (BIOLO; SELIGMAN; SPRINZ, 1999). O processo de replicação viral implica na destruição das células TCD4⁺, obrigando o sistema imunológico a repor, de forma exacerbada, as células perdidas, o que ocasiona ativação imunitária por repetidas vezes (ABBAS, 2005); esse fenômeno pode causar a liberação de citocinas de forma exacerbada e desregulada e, assim, comprometer sua ação. As citocinas são proteínas secretadas pelas células da imunidade inata e adaptativa, as quais medeiam muitas funções, e são produzidas em respostas a microrganismos e a outros antígenos (MURPHY, 2014). Diferentes citocinas estimulam respostas diversas das células envolvidas na imunidade e inflamação, sendo, frequentemente, citadas como modificadores da resposta biológica (ABBAS, 2005).

O estresse e/ou a infecção aguda modificam as vias de sinalização relacionadas à cascata de citocinas, resultando em multiplicação de seus receptores; quando os estímulos são cessados, há decréscimo nos níveis plasmáticos destas citocinas (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Na infecção pelo HIV, ocorre a ativação imunitária, tendo como consequência direta a ativação de células T bem como o aumento de níveis intracelulares do fator nuclear kappa B (NF-κB), o que aumenta a transcrição do vírus e, portanto, a produção de novos vírus que infectam novos alvos (KAWAKAMI *et al.*, 1988). Um ciclo vicioso é, por conseguinte, estabelecido, durante o qual a replicação do HIV promove a ativação imunitária que, por sua vez, promove a replicação do HIV e conseqüente produção de citocinas de forma exacerbada e descontrolada.

Com o passar dos anos, foram desenvolvidas várias classes de medicamentos no intuito de reduzir as consequências da infecção, denominada HAART, sendo esta a principal estratégia farmacológica disponível e empregada no gerenciamento do quadro de infecção pelo HIV (RASO et al., 2007).

A supressão da replicação viral e, conseqüentemente, a diminuição da quantidade de vírus circulante na corrente sanguínea, o restabelecimento da contagem de TCD4⁺, assim como a redução de infecções oportunistas associadas à Aids, caracterizam-se por ser o objetivo primordial da terapia, a qual envolve esquemas de fármacos bem como inclui classes de drogas compostas por inibidores de transcriptase reversa (ITRs nucleosídeos [abacavir, zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina e tenofovir]; ITRs não nucleosídeos [nevirapina, delavirdina e efavirenz]), inibidores de protease (IPs [amprenavir, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir]) e, mais recentemente, inibidores de fusão (IFs [fusion]) (ABBAS, 2005). Muito embora tenha possibilitado a reconstituição imunológica e o aumento da sobrevida, os efeitos colaterais provocados pelo uso prolongado dos ITRs e dos IPs têm enorme repercussão inter-sistêmica e incrementam a susceptibilidade à toxicidade mitocondrial, provocam aumento na ocorrência de estresse oxidativo e lipodistrofia que, no caso da última, torna o indivíduo mais propenso à síndrome plurimetabólica e a fatores de risco para doenças cardiovasculares (BEHRENS et al., 2003; CARR; COOPER, 2000; CARR, 2003; TEBAS et al., 2000).

3.4 Razão TCD4⁺/TCD8⁺ e HIV

O sucesso da HAART é indiscutível, porém o tratamento não restaura totalmente a saúde imunológica; como consequência, um número considerável de complicações associadas à inflamação e/ou imunodeficiência vem sendo observado (DEEKS *et al.*, 2013). A razão TCD4⁺/TCD8⁺ é considerada como um bom marcador de inflamação e ativação imunitária (BRUNO *et al.*, 2017). A infecção causada pelo HIV é caracterizada pela diminuição do número de células TCD4⁺ e um aumento das células TCD8⁺, quando feita sua razão TCD4⁺/TCD8⁺ normalmente os valores deveriam ser ≥ 1 , porém isso não ocorre na maioria das PVHA (MARGOLICK *et al.*, 2006). Um subgrupo de adultos infectados pelo HIV que recebeu HAART não apresentou normalização desta relação mesmo com contagem normal de células TCD4⁺, o que caracteriza senescência imunológica (SERRANO-VILLAR et al., 2014).

Embora haja diversas pesquisas a respeito da imunossenescência, pouco se conhece sobre a ocorrência da mesma em outros tipos de células em resposta à infecção pelo HIV (COHEN; TORRES, 2017).

A diminuição na contagem das células TCD4⁺ está relacionada com o termo imunossenescência e refere-se, usualmente, às disfunções do sistema imunológico relacionadas com a idade que contribuem para uma maior incidência de doenças infecciosas ou mesmo crônico-degenerativas, tais como hipertensão arterial sistêmica, reumatismo, aterosclerose e coronariopatias, todas estas prevalentes em idosos (KRABBE; PEDERSEN; BRUNSGAARD, 2004). Acredita-se que não apenas doenças, mas também achados clínicos comumente envolvidos com o processo de envelhecimento, tais como a sarcopenia, o aumento dos níveis plasmáticos de proteínas de fase aguda e a diminuição sérica de microelementos essenciais, sejam consequências de desequilíbrios relacionados ao sistema imunológico (GRIMBLE, 2003). A perda do equilíbrio no que se refere à produção e liberação das citocinas do padrão Th1 e Th2 também foi descrita, sugerindo que a mesma pode ser responsável, pelo menos em parte, pelo aumento da suscetibilidade desses indivíduos a infecções causados por vírus e por bactérias extracelulares (TONET; NÓBREGA, 2008).

Apesar de todas as células imunológicas ativas exibirem alterações relacionadas à idade, os linfócitos T são as células efetoras que mais sofrem os efeitos do envelhecimento, ao passo que uma das principais características observadas é a relação entre a produção de mediadores inflamatórios e o surgimento de doenças prevalentes em idosos. Por essa razão, postula-se que, à medida que sua contribuição para o processo de senescência seja elucidada, essas moléculas venham a constituir um novo grupo de marcadores para doenças crônico-degenerativas (TONET; NÓBREGA, 2008).

3.5 Exercício Físico, Fatores Imunológicos e HIV

As primeiras informações referentes à influência do exercício físico sobre o sistema imunológico surgiram em 1902 (LARRABEE, 1902). Desde então, outros estudos enfatizam que o exercício físico possui um papel importante na diminuição da incidência e na severidade dos problemas infecciosos (PICANYOLO; CAIRÓ, 1995). Em 1988, ocorreu o primeiro relato de que o exercício físico foi capaz de aumentar o número de células TCD4⁺ nos indivíduos infectados pelo HIV (CALABRESE; LAPERRIERE, 1993).

É sabido que o exercício físico induz alterações transitórias no sistema imunológico, durante e após a realização do esforço, sendo estas alterações dependentes da intensidade, da

duração e do tipo de exercício realizado (LEANDRO et al, 2002). As diferentes cargas utilizadas podem provocar alterações nas respostas imunes.

Algumas das alterações que ocorrem no sistema imunológico, e que podem ser consideradas normais / fisiológicas, durante e após a prática do exercício físico, são: mudança na concentração e nas funções dos leucócitos, alterações nas células *natural killer* e dos linfócitos T e B, alterações nos níveis de imunoglobulinas, citocinas, entre outros (NIEMAN, 1997). Quando realizado regularmente, o exercício físico é capaz de acelerar o processo de reparação por meio, principalmente, da inflamação aguda de baixo grau (LANA; PAULINO; DONIZETI, 2006), a qual pode ser induzida pelas alterações supracitadas.

Os efeitos dos exercícios físicos em PVHA foram pouco estudados até o início do século XXI. Embora indicados por alguns especialistas, seus resultados, em longo prazo, ainda não eram conhecidos, pois pouquíssimos estudos sobre o tema haviam sido, até então, publicados (CADE; PERALTA; KEYSER, 2004). O exercício físico, em geral, é considerado seguro, vantajoso e gera benefícios para esta população. Tal prática pode melhorar os distúrbios psicológicos, as debilitações físicas e a função imunológica para o combate às mesmas (FECHIO *et al.*, 1998). Um fator importante, citado por Nieman (1999), é que o exercício físico também é recomendado com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e os aspectos psicológicos das PVHA.

Um importante estudo ressaltou a diminuição da diferença arteriovenosa de oxigênio durante o exercício máximo realizado em esteira e aplicado a um grupo de PVHA, tratados com HAART, em comparação a indivíduos com HIV não tratados. Os resultados indicaram um efeito deletério da HAART sobre a extração e utilização muscular periférica de oxigênio durante o exercício (CADE *et al.*, 2003). Tal condição negativa parece reduzir a capacidade de realização do exercício e, assim, pode impossibilitar a participação desses sujeitos em programas regulares de exercícios físicos e/ou atividades físicas. Entretanto, as evidências da literatura indicam que essas pessoas apresentam melhoras significativas tanto no condicionamento aeróbio quanto em nível muscular em resposta ao treinamento físico.

A presença do HIV tem sido associada tanto à fadiga e diminuição da capacidade física como a outros fatores, os quais podem limitar a capacidade das pessoas de realizar as atividades básicas do seu dia-a-dia. Sinais de fadiga ao realizar tarefas motoras, tais como subir escadas, caminhar e as atividades laborais, foram observados em adultos com HIV (CRYSTAL *et al.*, 2000; JELSMA *et al.*, 2002). Nesse sentido, é importante lembrar que a chave para o treinamento físico é a especificidade.

O TP aumenta e/ou desenvolve tanto a força como a massa muscular dessa população (FRIIS-MOLLER *et al.*, 2007; O'BRIEN *et al.*, 2008; SPIERER, 2008). Um dos primeiros trabalhos que abordou especificamente o treinamento resistido em PVHA foi o de Roubenoff *et al.*, (1999). Neste trabalho, os autores avaliaram 24 indivíduos, os quais realizaram o treinamento três vezes por semana durante oito semanas. Após o final do período de treinamento, foram observados aumentos estatisticamente significativos no teste de uma repetição máxima (1-RM) em todos os exercícios e na massa livre de gordura, além de redução na gordura corporal. Não foram verificadas alterações significativas na densidade mineral óssea e tampouco na contagem de células TCD4⁺ e carga viral.

Lindgaard *et al.*, (2008) foram os primeiros pesquisadores a comparar os dois tradicionais métodos de treinamento, aeróbio e resistido, na população em estudo. Nesse trabalho, os autores verificaram os efeitos dos dois tipos de treinamento sobre a sensibilidade à insulina, os marcadores inflamatórios, a distribuição da gordura corporal e o perfil lipídico em pacientes lipodistróficos. Foi possível verificar, neste mesmo estudo, que o grupo que realizou o treinamento aeróbio melhorou o VO_{2máx} e o grupo que participou do treinamento resistido apresentou melhor na força muscular bem como aumento da massa magra. É importante destacar que ambos os tipos de treinamento melhoraram a sensibilidade à insulina dos pacientes.

Com relação à composição corporal, somente o grupo que realizou treinamento resistido apresentou redução tanto do peso corporal como do percentual de gordura. Entretanto, as respostas aos treinamentos foram diferentes em relação ao perfil lipídico; o grupo que efetuou treinamento aeróbio apresentou reduções nos níveis de colesterol total, LDL, ácidos graxos livres (AGL) e aumento no HDL. Por outro lado, o treinamento resistido promoveu reduções nos triglicerídeos, AGL e aumentou o HDL (LINDEGAARD *et al.*, 2008).

A importante meta-análise de O'Brien *et al.*, (2008) corrobora os resultados dos estudos supracitados. Os autores destacam que o treinamento resistido (bem como a combinação deste com o treinamento aeróbio) pode levar ao aumento do peso corporal, da massa e força muscular de PVHA. Os mesmos autores ressaltam, também, que esse tipo de treinamento é seguro e benéfico para indivíduos que são clinicamente estáveis e que os efeitos obtidos são observados somente nos participantes que mantiveram a regularidade e a continuidade nos exercícios.

Em uma revisão que analisou estudos de 2007 a 2013 e que procurou observar a prescrição e os efeitos do TP em PVHA, concluiu que essa modalidade de exercício físico é

capaz de promover aumento nos níveis de força muscular, aumento da massa magra, redução da massa gorda, melhor distribuição da gordura corporal e melhorias nos SI inato e adquirido (SOUZA et al., 2015). Em um estudo que participaram 16 sujeitos do sexo masculino positivos para o HIV submetidos a um programa de treinamento resistido de 12 semanas, três vezes por semana, houve melhora da função imunológica, composição corporal e aptidão cardiovascular (BESSA *et al.*, 2017). Em uma meta-análise realizada por Poton et al. (2017), foram verificadas aumento na força muscular e na contagem de células TCD4⁺ em PVHA submetidos ao TP.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostra

A amostra foi composta por 18 indivíduos, de ambos os sexos com $43,89 \pm 11,66$ anos de idade, clinicamente diagnosticados com HIV, sendo 9 do sexo masculino com $38,11 \pm 11,08$ anos de idade e 9 do sexo feminino com $49,67 \pm 9,54$ anos de idade, os quais foram alocados por sorteio em dois grupos: Grupo treinamento (GT; $n=11$), que foi submetido a 8 semanas de TP padronizado; Grupo controle (GC; $n=7$), o qual foi monitorado nas condições de vida habituais durante o mesmo período. Ao término do estudo, o mesmo protocolo de intervenção foi oferecido aos participantes do GC. A figura 6 apresenta o fluxograma de seleção e acompanhamento da amostra.

Para participar do estudo, os sujeitos precisavam estar fazendo uso regular da HAART há mais de seis meses; estar com quadro clínico estabilizado com contagem de CD^+ igual ou acima de 350 células/ μ l e quantificação de carga viral do HIV detectável 50 cópias/mL nos últimos seis meses; ter mais de 18 anos; não ter participado de programas de treinamento físico nos seis meses precedentes ao estudo; não apresentar limitações inflamatórias agudas ou crônicas (artrites, lesões músculo-articulares) que impossibilitassem a prática de exercício físico; não estar gestante; e aceitar participar voluntariamente da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo). A liberação clínica de cada paciente foi apurada com base em seu histórico individual, nos exames laboratoriais e nos progressos do quadro clínico. Esse procedimento foi realizado pelo médico infectologista da equipe do Centro de Triagem e Aconselhamento da Secretaria de Saúde do município de Maringá-PR, Brasil.

Esse estudo teve aprovação do comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual de Maringá – UEM no município de Maringá-PR com o parecer nº 2.282. 363 (anexo)

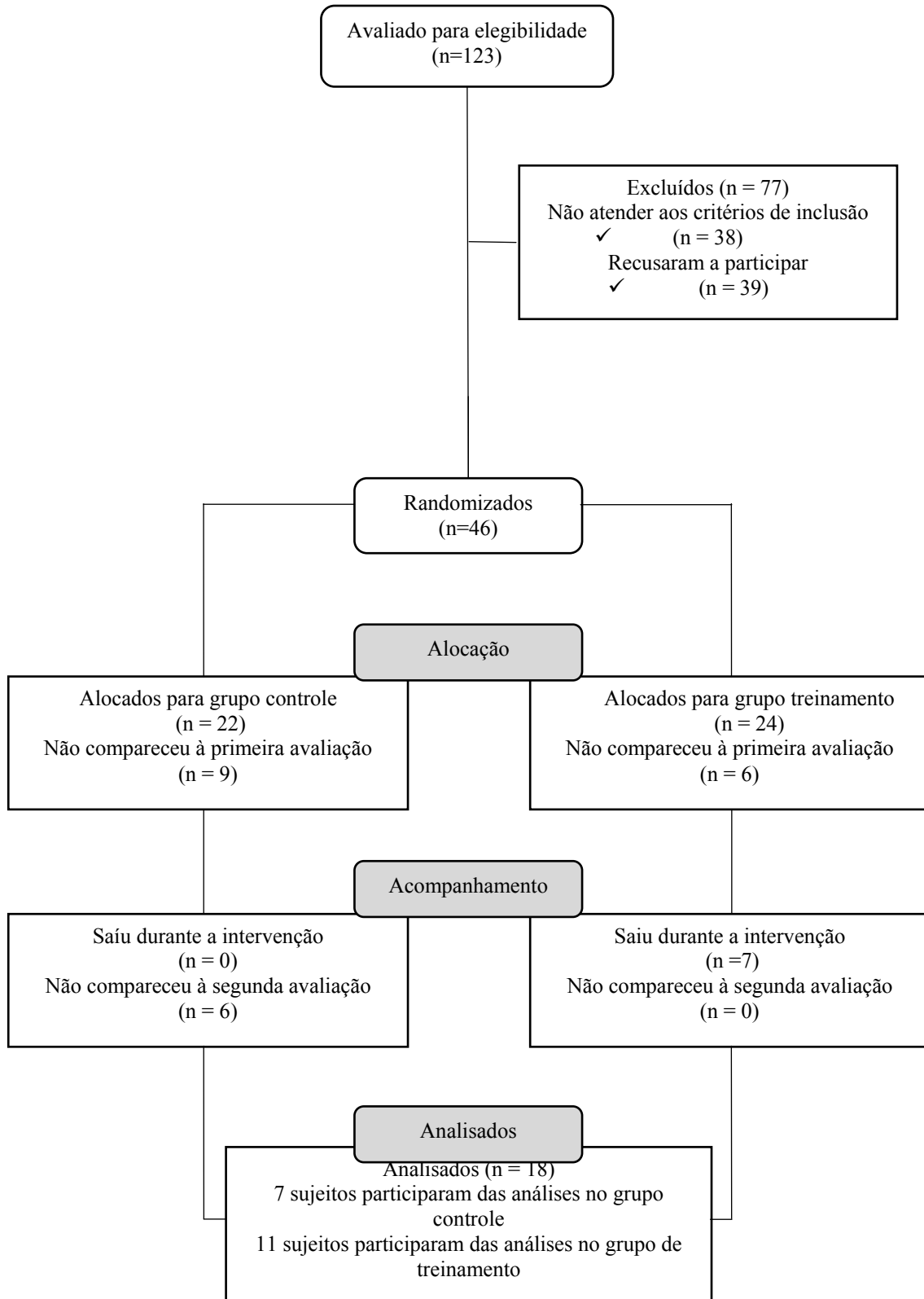


Figura 6. Fluxograma de seleção e acompanhamento da amostra.

4.2 Delineamento Experimental

Trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado onde o protocolo experimental teve duração total de 10 semanas, contendo dois momentos de avaliação: pré e pós. O momento pré compreendeu a primeira semana, sendo destinado às avaliações iniciais, tais como antropometria e coletas de sangue. A semana 10 (pós) foi utilizada para realização das reavaliações. Nesse momento, todas as avaliações realizadas no momento pré foram repetidas. As semanas 2 a 9 foram destinadas ao período no qual os participantes foram submetidos ao programa de TP (Figura 7).

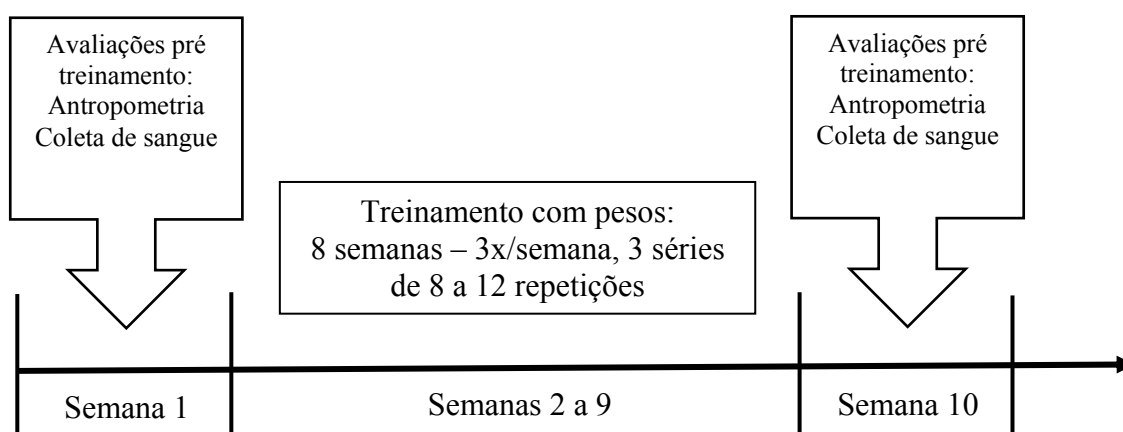


Figura 7. Delineamento experimental do estudo.

4.3 Coletas e Armazenamento das Amostras de Sangue

O sangue venoso de cada indivíduo foi coletado em tubos Vacutainer[®] heparinizados no Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas – LEPAC – Universidade Estadual de Maringá, Maringá – PR, por profissional habilitado. Os tubos foram mantidos no escuro e refrigerados com gelo até o final da coleta e, após a contagem das células T CD4⁺/CD8⁺, foram centrifugados a 3500 rpm por 10 min à 4° C. O plasma foi separado e armazenado à -80°C para posteriores análises.

4.4 Citometria de Fluxo e Ensaio Imunoenzimático

As contagens das células TCD4⁺/TCD8⁺ foram realizadas pelo método de Citometria de fluxo (BD Trucount[™] Tubes) por meio do aparelho FACSCalibur (Becton-Dickinson, New Jersey, USA) e os resultados foram expressos em células/mm³.

As concentrações das citocinas INF- γ e IL-4 foram analisadas conforme recomendação do fabricante (Invitrogen, Carlsbad, Califórnia, EUA) com determinação pelo método de ensaio imunoenzimático cada uma delas foi analisada separadamente as alíquotas de plasma foram diluídas com diluente de ensaio (1: 2 v / v) com Sensibilidade analítica < 2 pg / mL.

4.5 Protocolo de Treinamento com Pesos

O protocolo de TP foi baseado no *Guideline* para prescrição de exercícios físicos para PVHA (GRACE; SEMPLÉ; COMBRINK, 2015). As sessões de treinamento ocorreram 3 vezes por semana (em dias alternados) e foram realizadas nas dependências da Universidade Estadual de Maringá, com a orientação e controle de profissionais de Educação Física previamente instruídos sobre os procedimentos da pesquisa.

O protocolo de TP, foi estruturado em uma montagem alternada por segmento, tendo sido utilizados nove exercícios, conforme segue: supino no banco horizontal; *leg press* 45°; puxador alto por trás; extensão de joelhos (mesa extensora); elevação frontal de ombros; flexão de joelhos (mesa flexora); tríceps no *pulley*; panturrilha no *leg press* horizontal; rosca direta bíceps braquial e abdominal prancha. Todos os exercícios foram realizados em três séries, sendo que o número de repetições utilizado em cada uma das séries foram de 8 a 12 repetições, utilizando o método de cargas fixas. Os intervalos de recuperação foram de 60 segundos entre as séries e 90 segundos entre os exercícios.

As cargas estipuladas foram compatíveis com a faixa de repetições estipuladas para três séries de cada exercício. Assim, no decorrer do experimento foram realizados reajustes semanais de carga de treinamento na última sessão de treino de cada semana, na tentativa de que a intensidade semanal fosse preservada. Tanto a determinação das cargas iniciais quanto os reajustes periódicos nas cargas utilizadas, nos diferentes exercícios, foram estabelecidos com base nos resultados obtidos mediante a aplicação de testes carga por repetições máximas (RODRIGUES; ROCHA, 2003) que consiste na execução do limite inferior de repetições (oito) nas duas primeiras séries, ao passo que na terceira série deve-se executar o máximo de repetições possíveis. O ajuste foi realizado conforme a seguinte equação:

Para membros superiores:

$$CF = CT + (RU/2)$$

Para membros inferiores:

$$CF = CT + RU$$

Sendo: CF = Carga Final (kg); CT = Carga Trabalhada no teste (kg); RU = Repetições Ultrapassadas com relação ao limite inferior.

Quanto as ausências aos treinos as reposições eram feitas na mesma semana, para não ocorrer perda de condicionamento.

4.6 Tratamento Estatístico

Os dados foram processados por meio do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS® Versão 22.0). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para análise da normalidade dos dados. Conforme normalidade, aplicou-se teste t de Student ou de Wilcoxon para análise dos dados. Os resultados estão expressos como média±DP, adotado nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Os dados de caracterização da amostra não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos, conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 1. Características iniciais dos participantes.

	GC (n=7)	GT (n=11)	p-valor
Idade (anos)	46,14±10,29	42,45±12,72	0,51
Peso (kg)	77,66±19,84	68,42±14,67	0,21
Estatura (m)	1,64±0,10	1,69±0,11	0,34
IMC (kg/m ²)	29,11±7,98	23,85±4,43	0,09
Sexo masculino	2	6	-----
Sexo feminino	5	5	-----
Tempo de infecção (anos)	10,14±6,82	11,82±8,48	0,67
Tempo de HAART (anos)	8,43±6,85	9,27±7,09	0,81
Carga viral < 50 cópias/mL	Indetectável		-----
Classe de antirretroviral (n-%)			
ITNR	7 (100%)	11 (100%)	-----
INNTR	4 (57%)	7 (64%)	-----
IP	6 (86%)	4 (36%)	-----
II	2 (29%)	3 (27%)	-----

NOTA: PVHA – Pessoas vivendo com HIV/aids; IMC – Índice de Massa Corporal; HAART – Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia; ITNR – Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; INNTR – Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa; IP – Inibidores de protease; II – Inibidores de Integrase.

A evolução da carga após 8 semanas de TP individualizada por exercício e seu efeito sobre a força muscular, com aumentos significativos para todos os exercícios propostos com magnitude de 88% em média geral, conforme tabela 2.

Tabela 2. Carga levantada por exercício, pelo grupo treinamento, na primeira (semana 2) e na última semana (semana 9) de treinamento (n=11).

Exercícios	Semana 2	Semana 9	p-valor	Δ%
Supino (kg)	12,64±8,72	23,09±13,69	0,0008	82,73
<i>Leg press</i> 45° (kg)	86,36±39,06	151,10±79,23	0,001	74,95
Puxador alto por trás (kg)	24,09±8,00	39,09±13,57	0,0001	62,26
Extensão de joelho (kg)	20,91±12,21	37,73±16,64	0,0001	80,43
Elevação frontal de ombro (kg)	3,18±1,47	5,81±2,27	0,0001	82,86
Flexão de joelho (kg)	17,27±11,70	37,73±18,89	0,0001	118,42
Tríceps no <i>pulley</i> (kg)	23,64±10,74	36,82±13,09	0,0001	55,77
Panturrilha sentado (kg)	18,18±9,02	35,64±18,75	0,0003	96,00
Rosca direta bíceps braquial (kg)	5,54±2,42	13,27±6,88	0,0007	139,34
Média				88,09

NOTA: Os dados são apresentados em média e desvio padrão.

A figura 8 mostra a comparação nos momentos pré GC e GT e pós GC e GT das contagens das células TCD4⁺ (figura 8A), TCD8⁺ (figura 8B) e sua razão TCD4⁺/TCD8⁺ (figura 8C) onde não houveram diferenças significativas entre os grupos tão pouco intergrupos no período de 8 semanas.

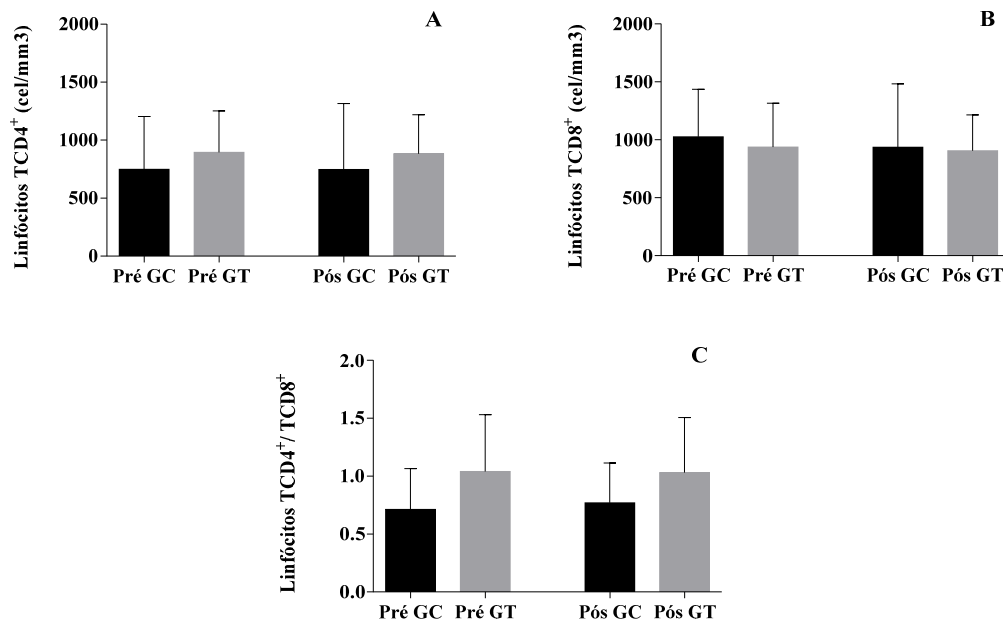


Figura 8. Comparação intergrupos das células painel A (TCD4⁺), células painel B (TCD8⁺) e painel C (Razão TCD4⁺/TCD8⁺) dos participantes por grupo.

A figura 9 apresenta os valores individuais intragrupo GC e GT nos momentos pré e pós TP distribuídos conforme figura 9A das células TCD4⁺, figura 9B TCD8⁺ e figura 9C Razão TCD4⁺/TCD8⁺

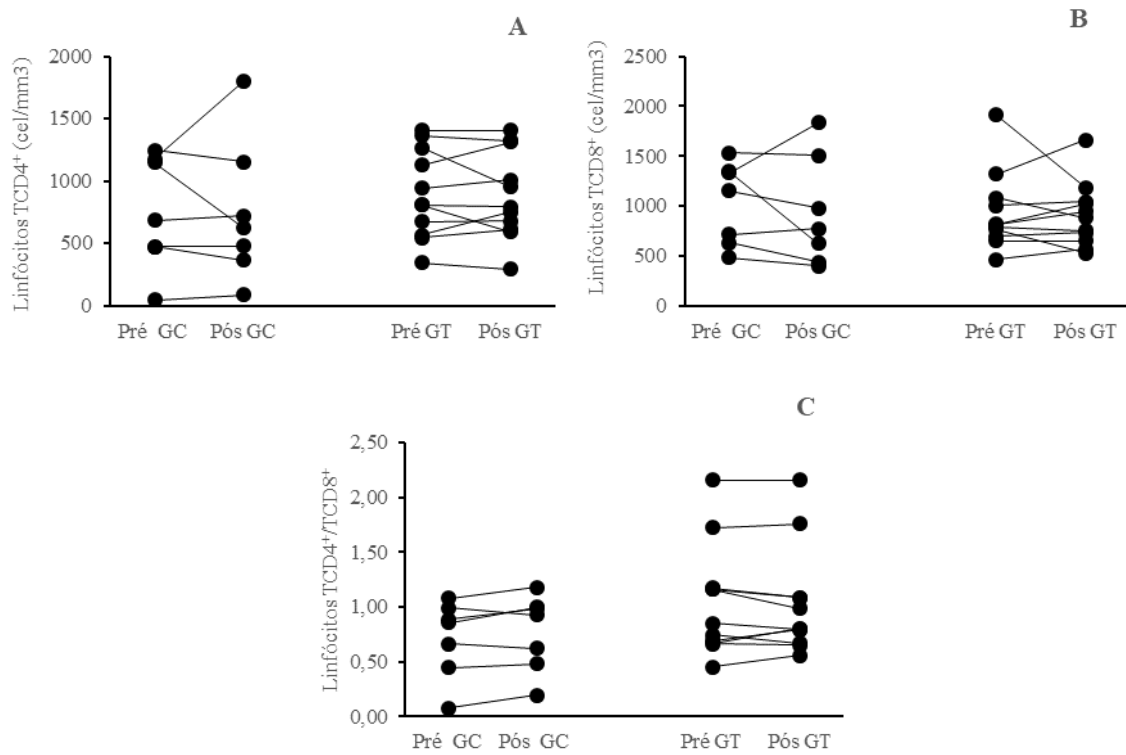


Figura 9.

As concentrações de IL-4, INF- γ não apresentaram alterações significativas após 8 semanas tanto para GC como para GT quando comparados intergrupos, tão pouco quando comparados intragrupos GC e GT quanto as concentrações das citocinas e sua razão conforme apresentadas na tabela 3.

Tabela 3. Análise das concentrações de IL-4, INF- γ e a razão entre elas.

Variáveis	Grupos			
	GC (n=7)		GT (n=11)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
INF- γ (pg/mL)	0,72 \pm 0,82	0,66 \pm 0,77	1,28 \pm 1,43	1,22 \pm 1,53
IL-4 (pg/mL)	15,05 \pm 2,81	14,99 \pm 2,84	14,86 \pm 3,33	15,58 \pm 4,00
INF- γ / IL4	0,05 \pm 10,13	0,04 \pm 10,13	0,09 \pm 9,60	0,08 \pm 10,15

NOTA: Os dados são apresentados em média e desvio padrão para INF- γ (Interferon gama), IL-4 (Interleucina 4) e razão. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para $p < 0,05$.

6 DISCUSSÃO

Nossos achados denotaram que 8 semanas de TP não alteraram os biomarcadores do sistema imunológico em PVHA propostos em nosso estudo, o que foi ótimo de visto a magnitude de 88% em média no ganho de força muscular dos exercícios propostos, por meio do incremento de cargas semanais, o TP se mostrou eficiente em não interferir no SI causando qualquer alteração. O presente estudo foi o primeiro a verificar o efeito de 8 semanas de TP sobre as concentrações séricas de citocinas em PVHA em uso da HAART.

As recomendações do TP para PVHA são na aplicação de cargas progressivas, com frequência de três vezes por semana e volume de 8 a 12 repetições máximas (PERRY et al., 2003; BOPP et al., 2003; DUDGEON et al., 2004), ao passo que estudos demonstraram ganho de força muscular sob essas condições (YARASHESKI et al., 2001; ROUBENOFF et al., 2001; LINDEGAARD et al., 2008; PÉREZ CHAPARRO et al., 2018). Os sujeitos do presente estudo realizaram o TP com cargas progressivas, com mesma frequência e volume dos estudos supracitados, e apresentaram, também, ganho de força muscular ao final do período de treinamento.

O ganho de força tem sido um ótimo recurso para evitar ou amenizar os efeitos da sarcopenia em PVHA (LÉDO et al., 2017) a pré-sarcopenia e a sarcopenia tem se mostrado prevalente em PVHA com meia idade (WASSERMAN; SEGAL-MAURER; RUBIN, 2014) e está associada a perda de independência e redução da saúde o que requer intervenções precoces (ABDUL AZIZ et al., 2018). Em nosso estudo a média de idade dos participantes dos grupos GT e GC de 44 anos, o que segundo os autores começam a entrar em risco, porém os resultados de ganho de força em nosso estudo sugerem uma prevenção para um possível surgimento da sarcopenia.

Com o advento da HAART, acreditava-se que a redução excessiva na contagem de células TCD4⁺ durante a infecção pudesse ser normalizada, porém, isso não ocorreu (MUSSINI et al., 2015), fato que estimulou a busca de terapias alternativas de compensação (não-farmacológicas), tais como a prática regular de exercícios físicos (GLEESON et al., 2011; ZANETTI et al. 2016; GHAYOMZADEH et al., 2017). Uma revisão de literatura relatou que sujeitos do sexo masculino e feminino, não portadores de HIV, quando submetidos a diferentes protocolos de exercícios físicos, apresentaram melhora da capacidade proliferativa de células T (TERRA et al., 2012; SELLAMI et al., 2018). No presente estudo, o TP não promoveu alteração na contagem das células

TCD4⁺; fato que é importante ressaltar, os participantes do GT apresentaram as células TCD4⁺ em quantidade acima de 350 células/mm³ sendo em média maior ou igual a quantidade de células TCD8⁺, diferente dos estudos que aplicaram o TP e apresentaram aumento nas das células TCD4⁺ sem relação com as Células TCD8⁺ (GHAYOMZADEH et al., 2017; ZANETTI et al. 2016; BESSA et al., 2017) que é de extrema relevância devido esta relação estar ligada a ativação imunitária e a riscos de morbidade e mortalidade (DEEKS et al., 2013; SERRANO-VILAR, 2014), mesmo tendo submetido essa população a 8 semanas de TP proporcionado um ganho de força expressivo, essa relação não foi comprometida podendo ser observada na figura 9 onde o GT apresenta uma maior estabilidade na contagem das Células durante as 8 semanas em relação ao GC sem comprometer essa relação no SI dos participantes.

As concentrações séricas das citocinas INF- γ e IL-4, não sofreram alterações após 8 semanas submetidas ao TP em PVHA, o que foi extremamente relevante, estas citocinas possuem funções importantes na regulação das vias Th1 e Th2 e ativação imunitária. Como podemos observar na tabela 1 a carga viral dos GC e GT estavam indetectáveis possivelmente não interferiu nas concentrações e ainda nenhum evento oportunista ocorreu no período das 8 semanas de treino. A manutenção das contagens de células TCD4⁺ e TCD8⁺ sem alteração de sua relação nos leva a crer que o único agente estressor no período foi o TP e podemos afirmar isso devido a aplicação de cargas progressivas terem causados elevados ganhos de força em pouco tempo. O fato de termos ao final um GT estável foi ocasional, o que refutou nossa hipótese que era causar alterações nos biomarcadores, entretanto nos mostrou um caminho inesperado, mas muito interessante o TP aplicado teve um volume e intensidade ideais não causando distúrbios no SI do GT durante 8 semanas. Não foram encontrados estudos nas mesmas condições propostas em nosso estudo.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, é possível concluir que 8 semanas de TP promoveram de forma expressiva aumento da força muscular sem provocar alterações adversas no SI de PVHA.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K. Diseases of immunity. In: KUMAR, V; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease. 7th edition. **Philadelphia: Elsevier Saunders**, p. 193-268, 2005.
- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. Congenital and acquired immuno deficiencies. In ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. **Cellular and molecular immunology**. 4th edition. Philadelphia: Saunders, p. 445, 2000.
- ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION et al. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **The Lancet**, v. 372, n. 9635, p. 293-299, 2008.
- BAUER, M.E.; JECKEL C.M.; LUZ, C. The role of stress factors during aging of the immune system. **Annals of the New York Academy of Science**, v.1153, p. 139-152, 2009.
- BEHRENS, G. M. N. et al. Clinical impact of HIV-related lipodystrophy and metabolic abnormalities on cardiovascular disease. **AIDS**, v. 17, p. 149-154, 2003.
- BESSA, A.; LOPEZ, J. C; DIMASI, F. et al. Lymphocyte CD4+ cell count, strength improvements, heart rate and body composition of HIV-positive patients during a 3-month strength training program. **Journal Sports Medicine Physical Fitness**. v. 57 p. 1051-1056, 2017.
- BIOLO, A.; SELIGMAN, B. G.; SPRINZ, E. Fisiopatogenia e evolução natural da doença: fases da infecção. In: Sprinz E, Finkelsztejn A, editores. **Rotinas em HIV/AIDS**. Porto Alegre: Artmed; 1999.
- BRADLEY, L. M. Migration and T-lymphocyte effector function. **Curr Opin Immunol**. v.15, p. 343-348, 2003.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico: HIV/AIDS**. v.49, n. 53, Brasília-DF. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hivaids-2018>> acesso em: 09 jan. 2019.
- BROWN, T. T. et al. Terapia antirretroviral e a prevalência e incidência de diabetes mellitus no estudo multicêntrico de coorte sobre aids. **Arch Intern. Med**. v. 165, n. 10, p. 1179-1184, 2005.

BROWN, T. T.; QAQISH, R. B. Terapia antirretroviral e a prevalência de osteopenia e osteoporose: uma revisão meta-analítica. **AUXILIA**. v. 20, n. 17, p. 2165-2174, 2006.

BRUNO, G. et al. The revival of an “old” marker: CD4/CD8 Ratio. **AIDS Review**. v. 19, p. 81-88, 2017.

BYNOE, M. S.; BONORINO, P.; VIRET, C. Control of experimental autoimmune encephalomyelitis by CD4+ suppressor T cells: peripheral versus in situ immune regulation. **Journal Neuroimmunol**. v. 191 p. 61-69, 2007.

CABY, Fabienne. CD4+/CD8+ ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals. **AIDS**, v. 31, n. 12, p. 1685-1695, 2017.

CADE, W. T. et al. Impaired oxygen on-kinetics in individuals with HIV. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 84, p. 1831–1838, 2003.

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, p. 655– 664, 2004.

CALABRESE, L. H.; LAPERRIERE, A. Human immunodeficiency virus infection, exercise and athletics. **Sports Medicine**, v.15, p.6-13, 1993.

CARR, A. et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. **Lancet**, v. 361, p. 726-735, 2003.

CARR, A.; COOPER, D. A. Adverse effects of antiretroviral therapy. **Lancet**, v. 356, p. 1423-1430, 2000.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. **Pneumocystis pneumonia**. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 30, n. 21, p. 250-252, 1981.

CHEN, C. H. Risco de câncer entre pacientes infectados pelo HIV de um estudo de caso-controle aninhado de base populacional: implicações para a prevenção do câncer. **Câncer de BMC**. v. 15, p. 33, 2015.

COHEN, J.; TORRES, C. HIV-associated cellular senescence: a contributor to accelerated aging. **Ageing Res Review**. v. 36, p. 117–124, 2017.

CRUZ-JENTOFT A. J., BAEYENS J. P., BAUER J. M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing**, v.39, p. 412–423, 2010.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia. **Age and ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-423, 2010.

CRYSTAL, S. et al. Physical and role functioning among persons with HIV: results from a nationally representative survey. **Medical Care**, v. 38, p. 1210–1223, 2000.

DEEKS, S. G.; LEWIN, S. R.; HAVLIR, D. V. The End of AIDS: HIV Infection as a Chronic Disease. **Lancet London England**. v. 2, n. 382, p. 1525-1533, 2013

ECHEVERRIA, P. et al. High Prevalence of Sarcopenia in HIV-Infected Individuals. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

FECHIO, J. J. et al. A influência da atividade física para portadores do vírus HIV. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 3, p. 43-57, 1998.

FREIBERG, M.S. et al. Infecção pelo HIV e risco de infarto agudo do miocárdio. **JAMA Intern Med**. v. 173, n. 8, p. 61, 2013.

FRIIS-MOLLER, N. et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 17, p. 1723-1735, 2007.

GARCIA, A. et al. Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. **Journal Sports Science**. v. 32, p. 785-792, 2014.

GATTONI, A. et al. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II)(1 of 2 parts). **La Clinica terapeutica**, v. 157, n. 4, p. 377-386, 2006.

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, p. 49-56, 2015.

GRIMBLE, R. F. Inflammatory response in the elderly. **Current Opinion Clinical Nutrition & Metabolic Care**. v. 6, p. 21-29, 2003

GUPTA, S. Membrane signal transduction in T cells in aging humans. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 568 p. 277-282, 1989.

HAN, W, M. et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. **AIDS Research Therapy**, v. 15, p. 3, 2018.

HART, P. D.; BUCK, D. J. The effect of resistance training on health-related quality of life in older adults: Systematic review and meta-analysis. **Health promotion perspectives**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2019.

HAWKINS, K. L. et al. Geriatric syndromes: new frontiers in HIV and sarcopenia. **AIDS**, v. 31, n. 2, p. S137, 2017.

HEATON, R. K. et al. Os distúrbios neurocognitivos associados ao HIV persistem na era da terapia anti-retroviral potente: estudo CHARTER. **Neurologia**, v. 75, n. 23, p. 2087-2096, 2010.

JELSMA, J. et al. Disability in an urban black community in Zimbabwe. **Disabil Rehabil**, v. 24, p. 851-859, 2002.

JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people. **Age and Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-423, 2010.

KAWAKAMI, K.; SCHEIDEREIT, C.; ROEDER, R. G. Identificação e purificação de uma proteína de imunoglobulina-potenciador de ligação humana (NF-kB) que ativa a transcrição a partir de um promotor da imunodeficiência humana do tipo 1 do vírus in vitro. **Proceedings of the National and Metabolism EUA**, v. 85, p. 4700-4704, 1988.

KRABBE, K. S.; PEDERSEN, M.; BRUNSGAARD, H. Inflammatory mediators in the elderly. **Experimental Gerontology**, v. 39, p. 687-699, 2004.

KOOJI, K. W. et al. A infecção pelo HIV é independentemente associada à fragilidade em indivíduos infectados pelo HIV tipo 1 de meia-idade, em comparação com controles semelhantes, mas não infectados. **AUXILIA**, v. 30, n. 2, p. 241-250, 2016.

LARRABEE, R. C. Leucocitose após exercício violento. **The Journal of Medical Research**, v. 7, p. 76-82, 1902.

LAURENCE, J. T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. **Annals of internal medicine**, v. 119, n. 1, p. 55-62, 1993.

LÉDO, A. P. et al. Sarcopenia em uma amostra de indivíduos infectados HIV atendidos a nível ambulatorial. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 7, n. 3, p. 400-407, 2017.

LEANDRO, A. et al. Exercício Físico e sistema imunológico: mecanismos e integrações. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 2, n. 5, p. 80-90, 2002.

LEUNG, V. et al. Predictors of CD4:CD8 ratio normalization and its effect on health outcomes in the era of combination antiretroviral therapy. **PLoS One**, v. 8 p. 77665, 2013.

LEVIN, B. R., BULL, J. J.; STEWART, F. M. Epidemiology, evolution, and future of the HIV/AIDS pandemic. **Emerging Infectious Diseases**, v. 7, p. 505-511, 2001.

LEWDEN, C, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. **International Journal Of Epidemiology**, v. 41, n. 2, p. 433-445, 2011.

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. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, p. 3860-3869, 2008.

LIM C. H. et al. Satellite cell activation and mTOR signaling pathway response to resistance and combined exercise in elite weight lifters. **European Journal of Applied Physiology**, v. 117, p. 2355-2363, 2017.

LUZ, C. et al., The inverted CD4:CD8 ratio is associated with cytomegalovirus, poor cognitive and functional states in older adults, **Neuroimmunomodulation**, v. 21, p. 206-212, 2014.

MACÊDO SANTIAGO L. A. et al. Effects of Resistance Training on Immunoinflammatory Response, TNF-Alpha Gene Expression, and Body Composition in Elderly Women. **Journal of Aging Research**, v. 2018, p. 1-10 2018.

MARGOLICK, J. B. J. et al. Impacto da inversão da relação CD4 / CD8 na história natural da infecção pelo HIV-1. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 42 n. 4 p. 620–626, 2006.

MORRIS G, MAES M. A. neuro-immune model of myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome. **Metabolic Brain Disease**, v. 28, p. 523-540, 2013.

MURPHY, K. **Imunobiologia de Janeway**. (Artmed, 8 Ed.). Rio Grande do Sul. 2014.

MUSSINI, C. et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non- AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. **Lancet HIV**, v. 2 p. 98-106, 2015.

NIEMAN, D. C. Exercise immunology: practical applications. **International Journal of Sports Medicine**, v. 18, p. 91-100, 1997.

NIEMAN, D.C. **Exercício e saúde**. São Paulo: Manole, 1999.

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, p. 631-653, 2008.

PARKIN, J.; COHEN, B. An overview of the immune system. **Lancet**, v. 357, p. 1777-1789, 2001.

PAULA C., et al. Alterations in dendritic cell function in aged mice: potential implications for immunotherapy design. **Biogerontology**, v. 10, n.1, p. 13-25, 2009.

PÉREZ CHAPARRO, C. G. A., et al. Effects of aerobic and resistance exercise alone or combined on strength and hormone outcomes for people living with HIV. A meta-analysis. **PLoS One**, v.13, 2018.

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.

PETERSEN, M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal Applied. Physiology**, v. 98, p. 1154-1162, 2005.

PICANYOL, V. P.; CAIRÓ, J. R. B. Efectos de La actividad física y el entrenamiento sobre las diversas expresiones de los mecanismos de defensa inmune. **Educación Física Y Deportes**, v. 39, p. 111-120, 1995.

PINTO NETO L. F. D. S. et al. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e sua associação com a sarcopenia. **Revista Brasileira de Doenças Infecciosas**, v. 20, p. 99-102, 2016

PORTELA, M. C.; LOTROWSKA, M. Assistência aos pacientes com HIV/Aids no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, p. 70-79, 2006.

POTON, R. Effects of resistance training in HIV-infected patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. **Journal Sports Sciences**, v. 24, p. 2380-2389, 2017.

POWERS, D. C. Influenza A virus-specific cytotoxic T lymphocyte activity declines with advancing age. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 41, p. 1-5, 1993.

RASO, V. et al. Uma breve revisão sobre exercício físico e HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 15, p. 115-126, 2007.

RODRIGUES, C. E.; DA ROCHA, P. E. C. P. **Musculação: teoria e prática**. Sprint, 1985.

ROUBENOFF, R. WILSON I. B. Effect of resistance training on self-reported physical functioning in HIV infection. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.3 p. 31811-31817, 2001.

ROUBENOFF, R. et al. Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. **AIDS**, v. 13, p. 231-239, 1999.

SAMJI, H. et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. **PloS one**, v. 8, n. 12, p. e81355, 2013.

SARDELI A. V. et al. Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: A meta-analysis. **Experimental Gerontology**. v. 111, p, 188-1961, 2018,

SERRANO-VILLAR, S. et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. **PLoS Pathogens**, v. 10, 2014.

SCHRODER, K. et al. Interferon - γ : an overview of signals, mechanisms and functions. **Journal of leukocyte biology**, v. 75, n. 2, p. 163-189, 2004.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 1, n. 1, p. a6841, 2011.

SOUZA, H. F.; MARQUE, D. C. Benefícios do treinamento aeróbio e/ou resistido em indivíduos HIV+: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, p. 467-471, 2009.

SOUZA, P. M. L. de et al. Progressive resistance training in elderly HIV-positive patients: does it work?. **Clinics**, v. 63, n. 5, p. 619-624, 2008.

SOUZA, P. M. L. de et al. Effect of progressive resistance exercise on strength evolution of elderly patients living with HIV compared to healthy controls. **Clinics**, v. 66, n. 2, p. 261-266, 2011.

SOUZA, T. S. P. et al. Prescrição e efeitos do treinamento de força em pessoas vivendo com HIV/Aids. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 39, p. 655-667, 2015.

SPIERER, D. K. et al. Exercise training improves cardiovascular and autonomic profiles in HIV. **Clinical Automic Research**, v. 17, p. 341-348, 2007.

STACEY, A.R., et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to

more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. **Journal of Virology**, v. 83, p. 3719–3733, 2009.

TEBAS, P. et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 14, p. 63-67, 2000.

TERRA, R. et al. Efeito do exercício no sistema imune: resposta, adaptação e sinalização celular. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.18, p. 208-214, 2012.

TONET, A. C.; NOBREGA, O. T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. **Revista Brasileira Geriatria e Gerontologia**, v. 11, n. 2, 2008.

TUERLINCKX, D. et al. Disseminated Mycobacterium avium infection in a child with decreased tumour necrosis factor production. **European Journal of Pediatrics**, v. 156, p.204-206, 1997.

WANG, Ying et al. Aging of the immune system causes reductions in muscle stem cell populations, promotes their shift to a fibrogenic phenotype, and modulates sarcopenia. **The FASEB Journal**, v. 33, n. 1, p. 1415-1427, 2018.

WASSERMAN, P.; SEGAL-MAURER, S.; RUBIN, D. S. High prevalence of low skeletal muscle mass associated with male gender in midlife and older HIV-infected persons despite CD4 cell reconstitution and viral suppression. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)**, v. 13, n. 2, p. 145-152, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Dados e estatísticas HIV/AIDS.
Disponível em: < <http://www.who.int/hiv/data/en/> > acesso em: 09 jan. 2019

YARASHESKI, K.E. et al. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. **Journal of Applied Physiology**, v. 90 p. 133-138, 2001.

ZANETTI et al. Non-linear resistance training reduces inflammatory biomarkers in persons living with HIV: A randomized controlled trial. **European Journal of Sport Science**, v. 16, p. 132-1239, 2016.

ANEXO

MODELO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidá-lo a participar da pesquisa intitulada “**Respostas neuroimunes do exercício físico em pessoas com HIV/Aids**”, que faz parte do curso Educação Física e é orientada pelo professor Dr. Ademar Avelar de Almeida Júnior da Universidade Estadual de Maringá (UEM). O objetivo da pesquisa é investigar a resposta neuroimune de um programa de 8 semanas de treinamento com pesos em pessoas com HIV/aids. Para isto a sua participação é muito importante, e ela se daria da seguinte forma. O protocolo experimental terá uma duração de 8 semanas e será utilizado uma montagem alternada por segmentos. Esse procedimento será adotado a fim de gerar uma sobrecarga progressiva além da quebra da homeostase ao treinamento. As Coletas de sangue serão feitas nos períodos Pré, 60 dias e Pós treinamento, medidas de parâmetros cardiovasculares (pressão arterial e frequência cardíaca) serão realizados nas sessões semanais e aspectos neuropsicológicos serão no Pré e Pós treinamento. Todas as etapas serão acompanhadas por profissionais e alunos de educação física e da nutrição. Lembramos que não será cobrada taxa alguma por estas avaliações. Da mesma forma, não será paga quantia alguma aos participantes. Informamos que poderão ocorrer, apesar de considerados mínimos, possíveis riscos como: desconfortos na coleta sanguínea, cansaço durante os testes físicos e dores musculares posterior a sessão de exercício. Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa, e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos

ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa, e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade.

Os benefícios esperados são: proporcionar informações que possam favorecer a melhoria da saúde e qualidade de vida de pessoas vivendo com HIV/aids por meio da prática de exercícios e associação com aspectos nutricionais, além de possibilitar a integração social dos participantes. Caso você tenha mais dúvidas ou necessite maiores esclarecimentos, pode nos contatar nos endereços abaixo ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da UEM, cujo endereço consta deste documento. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Além da assinatura nos campos específicos pelo pesquisador e por você, solicitamos que sejam rubricadas todas as folhas deste documento. Isto deve ser feito por ambos (pelo pesquisador e por você, como sujeito ou responsável pelo sujeito de pesquisa) de tal forma a garantir o acesso ao documento completo.

Eu,declaro que fui devidamente esclarecido e concordo em participar VOLUNTARIAMENTE da pesquisa coordenada pelo Professor Ademar Avelar de Almeida Júnior.

_____ Data:.....

Assinatura ou impressão datiloscópica

Eu, Ademar Avelar de Almeida Júnior, declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto de pesquisa supra-nominado.

_____ Data:

Assinatura do pesquisador

Qualquer dúvida com relação à pesquisa poderá ser esclarecida com o pesquisador, conforme o endereço abaixo:

Nome: Ademar Avelar de Almeida Júnior;

Endereço: Departamento de Educação Física, Universidade Estadual de Maringá, Bloco

M6 - Sala 6. Avenida Colombo, 5790 – Jardim Universitário - Maringá - Paraná – Brasil.

CEP 87020-900.

Fone: +55 44 3011 4315 / +55 44 3011 1345

Fax: +55 44 3011 4470

E-mail: ademaravelar@yahoo.com.br - ademaravelar@uem.br

Qualquer dúvida com relação aos aspectos éticos da pesquisa poderá ser esclarecida com o Comitê Permanente de Ética em Pesquisa (COPEP) envolvendo Seres Humanos da UEM, no endereço abaixo:

COPEP/UEM

Universidade Estadual de Maringá.

Av. Colombo, 5790. UEM-PPG-sala 4.

CEP 87020-900. Maringá-Pr. Tel: (44) 3261-4444

E-mail: copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito do exercício físico em pessoas com necessidades especiais

Pesquisador: Ademar Avelar de Almeida Júnior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 73960117.2.0000.0104

Instituição Proponente: CCS - Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.282.363

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa proposto por pesquisador vinculado à Universidade Estadual de Maringá.

Objetivo da Pesquisa:

Apresenta como objetivo primário o de analisar o efeito de 12 semanas de um programa de treinamento com pesos sobre a resposta imunológica e cognitiva de pessoas com HIV/AIDS.

Tem como objetivo secundário o de analisar o impacto de 12 semanas de treinamento sobre indicadores de aptidão física relacionada à saúde de pessoas vivendo com HIV/AIDS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Registra que apesar de considerados mínimos, possíveis riscos poderão acontecer como: desconfortos na coleta sanguínea, cansaço durante os testes e treinamentos físicos, além de dores musculares posteriores as sessões de exercício. Adicionalmente os pacientes poderão sentir incômodo ao responder os questionários. Procedimentos específicos serão adotados na tentativa de amenizar estes possíveis riscos, como escolha de um profissional amplamente experiente para a coleta de sangue, realização de um protocolo de familiarização (menor intensidade) aos exercícios e caso necessário, será realizado um intervalo durante o preenchimento dos questionários.

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4

Bairro: Jardim Universitário

CEP: 87.020-900

UF: PR

Município: MARINGÁ

Telefone: (44)3011-4597

Fax: (44)3011-4444

E-mail: copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 2.282.363

Com relação aos benefícios, esclarece que determinar em que medida programas de exercício físico podem diminuir ou reverter os prejuízos à saúde de pessoas vivendo com HIV/AIDS; produzir de resultados de pesquisa que ofereçam subsídios para a prescrição adequada de treinamento físico para indivíduos com HIV/AIDS, bem como informações que possam auxiliar no tratamento da doença; proporcionar uma estratégia de tratamento que reduza os custos médico-hospitalares com o tratamento da doença; promover uma maior interação entre as pessoas que vivem com a doença mediante a prática de exercício físico, refletindo sobre a melhoria da autonomia, autoestima e qualidade de vida; atenuar os efeitos colaterais do tratamento com o coquetel antirretroviral e assim diminuir o abandono do tratamento; produzir conhecimento técnico-científico que contribua com o avanço da ciência; produzir de trabalhos acadêmicos (iniciação científica, dissertação de mestrado, tese de doutorado) que possibilitem a capacitação de recursos humanos; possibilitar a consolidação do Grupo de Estudo e Pesquisa em Exercício e Nutrição, para a Saúde e no Esporte (GEPENSE - UEM), mediante disseminação de conhecimento via publicação de artigos científicos e apresentação de trabalhos em eventos científicos nacionais e internacionais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo para investigar em 30 participantes a resposta neuroimune de um programa de 12 semanas de treinamento com pesos em pessoas com HIV/AIDS. Faz parte do Programa de Pós Graduação da Universidade Estadual de Maringá e a Universidade Estadual de Londrina, coordenado pelo prof. Dr. Ademir Avelar de Almeida Júnior. Fazem parte da equipe de pesquisa 18 pesquisadores entre acadêmicos, mestres e doutores. O protocolo experimental terá uma duração de 15 semanas e será dividido em dois momentos de avaliação (Pré e Pós) intercalados por duas fases de treinamento (Fase 1 e Fase 2). O Pré será compreendido ao longo das duas primeiras semanas, sendo destinado às avaliações iniciais. Durante este momento, serão aplicados os questionários para caracterização da amostra, além de medidas antropométricas, hemodinâmica, composição corporal, flexibilidade, avaliação cognitiva e coletas de sangue. A semana 15 (Pós) será utilizada para realização das reavaliações, após o período de treinamento. Nesse momento, todas as medidas realizadas no Pré serão novamente feitas. As semanas três a oito (Fase 1), assim como as semanas nove a 14 (Fase 2), serão destinadas ao período onde os participantes serão submetidos ao protocolo de treinamento. Adicionalmente uma coleta de sangue, para avaliação dos parâmetros bioquímicos, será realizada a cada trinta dias, sendo a primeira coleta no M1 e as demais ao término das semanas 6, 10 e na semana 15. Apresenta como Critério de Inclusão o fato dos pacientes estarem em uso regular da TARV a mais de seis meses;

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4

Bairro: Jardim Universitário

CEP: 87.020-900

UF: PR

Município: MARINGÁ

Telefone: (44)3011-4597

Fax: (44)3011-4444

E-mail: copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 2.282.363

estar com quadro clínico estabilizado e com quantificação de carga viral do HIV estável nos seis últimos meses; ter mais de 18 anos; não ter participado de programas de treinamento físico nos últimos seis meses precedentes ao estudo; não apresentar limitações inflamatórias agudas ou crônicas (artrites, lesões músculo-articulares) que impossibilitem a prática de exercício físico; não estar gestante; e aceitar participar voluntariamente da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informa na Brochura do Projeto que os pacientes serão os liberados clinicamente com base no histórico individual do paciente, nos exames laboratoriais e nos progressos do quadro clínico. Esse procedimento será realizado pelo médico infectologista da equipe do Centro de Triagem e Aconselhamento (CTA) da Secretaria de Saúde do município de Maringá-PR.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta TCLE; Projeto Básico; Brochura do Projeto; Orçamento detalhado dos gastos; declaração de participação do Prof. Dennis Armando Betolini, representante do Laboratório de Virologia, para coletar e armazenar as amostras, bem como do Prof. Dr. Jairo Augusto Berti, representante do LABIFISI para armazenar e dosar as amostras; folha de rosto datada de 01/08/2017, carimbada e datada pelo Prof. Dr. Claudio Klavchychyn, além de declaração deste último autorizando a pesquisa e coleta de dados; apresenta roteiro de MINI EXAME DO ESTADO MENTAL e a Escala de demência de HIV internacional (IHDS) a ser aplicada nos participantes. Apresenta um orçamento de R\$ 17.889,86 (dezesete mil, oitocentos e oitenta e nove reais e oitenta centavos) assumidos pelo pesquisador. Apresenta no cronograma o período para realização do estudo piloto a partir de 01/09/2017. Utilizará o prontuário dos pacientes será analisado a fim de obter maiores informações quanto ao tempo de infecção, tempo de tratamento e uso de medicamentos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4
Bairro: Jardim Universitário **CEP:** 87.020-900
UF: PR **Município:** MARINGÁ
Telefone: (44)3011-4597 **Fax:** (44)3011-4444 **E-mail:** copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 2.282.363

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_970136.pdf	14/08/2017 15:16:54		Aceite
Outros	EID_HIV.pdf	14/08/2017 15:16:12	Ademar Avelar de Almeida Júnior	Aceite
Outros	MEEM.pdf	14/08/2017 15:15:47	Ademar Avelar de Almeida Júnior	Aceite
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_LABIFISE.pdf	14/08/2017 15:15:21	Ademar Avelar de Almeida Júnior	Aceite
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	02/08/2017 17:12:36	Dayane Cristina de Souza	Aceite
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	02/08/2017 09:23:41	Dayane Cristina de Souza	Aceite
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	02/08/2017 09:17:45	Dayane Cristina de Souza	Aceite
Declaração de Pesquisadores	VIROLOGIA.pdf	02/08/2017 09:16:59	Dayane Cristina de Souza	Aceite
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	02/08/2017 09:15:20	Dayane Cristina de Souza	Aceite
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DEF.pdf	02/08/2017 09:13:54	Dayane Cristina de Souza	Aceite
Declaração de Instituição e Infraestrutura	SMS.pdf	02/08/2017 09:13:17	Dayane Cristina de Souza	Aceite
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CEAF.pdf	02/08/2017 09:13:01	Dayane Cristina de Souza	Aceite
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	01/08/2017 19:39:23	Dayane Cristina de Souza	Aceite

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4
Bairro: Jardim Universitário **CEP:** 87.020-900
UF: PR **Município:** MARINGÁ
Telefone: (44)3011-4597 **Fax:** (44)3011-4444 **E-mail:** copep@uem.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MARINGÁ



Continuação do Parecer: 2.282.363

MARINGÁ, 18 de Setembro de 2017

Assinado por:
Ricardo Cesar Gardiolo
(Coordenador)

Endereço: Av. Colombo, 5790, UEM-PPG, sala 4
Bairro: Jardim Universitário **CEP:** 87.020-900
UF: PR **Município:** MARINGÁ
Telefone: (44)3011-4597 **Fax:** (44)3011-4444 **E-mail:** copep@uem.br