

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO COMBINADO PERIODIZADO E
ESTATINA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM DISLIPIDEMIA: ensaio
clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado**

HUGO RIBEIRO ZANETTI

UBERLÂNDIA
2019

HUGO RIBEIRO ZANETTI

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO COMBINADO PERIODIZADO E
ESTATINA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM DISLIPIDEMIA: ensaio
clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia como critério parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Elmiro Santos Resende

Co-Orientador: Dr. Alexandre Gonçalves

UBERLÂNDIA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

Z28e
2019 Zanetti, Hugo Ribeiro, 1990
 Efeitos do treinamento físico combinado periodizado e estatina em
 pessoas vivendo com HIV com dislipidemia [recurso eletrônico] : ensaio
 clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado / Hugo Ribeiro
 Zanetti. - 2019.

 Orientador: Elmiro Santos Resende.
 Coorientador: Alexandre Gonçalves.
 Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa
 de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2019.1228>
 Inclui bibliografia.
 Inclui ilustrações.

 1. Ciências médicas. 2. HIV (Vírus). 3. Exercícios físicos. 4.
 Aterosclerose. I. Resende, Elmiro Santos, 1953, (Orient.). II. Gonçalves,
 Alexandre, 1977, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia.
 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947

FOLHA DE APROVAÇÃO

Hugo Ribeiro Zanetti

**EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO COMBINADO PERIODIZADO E
ESTATINA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV COM DISLIPIDEMIA: ensaio
clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado**

Presidente da banca (orientador): Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.
Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Prof. Dr. Guilherme Morais Puga
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Prof. Dr. Edmar Lacerda Mendes
Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Titular: Prof. Dr. Alex Miranda Rodrigues
Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos

Titular: Prof. Dr. Mário Leon Silva-Vergara
Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

AGRADECIMENTOS

Inicialmente eu gostaria de agradecer a Deus por ter me dado força e fé nos momentos difíceis que ocorreram durante a minha trajetória acadêmica e por ter sempre me abençoado e guiado o meu caminho.

Agradeço a minha família por todo o suporte, atenção, amor e carinho dado durante este período tão desejado em toda minha vida. Amo vocês e serei eternamente grato por tudo que fizeram por mim.

Gostaria de agradecer imensamente ao meu orientador, Dr. Elmiro Santos Resende, e ao meu co-orientador Dr. Alexandre Gonçalves, por sempre terem acreditado em mim, por terem a humildade de me ensinar e refletir sobre nosso trabalho. Sem a orientação de vocês o trabalho seria apenas uma ideia que nunca sairia do papel.

Agradeço ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM), especialmente o setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) por terem aberto as portas para visitação e acompanhamento diário dos voluntários. Serei eternamente grato aos médicos infectologistas Fernando de Freitas Neves e Mário Leon-Silva Vergara por terem, desde o início, colaborado com o recrutamento dos voluntários, solicitação de exames e tudo o que fosse necessário para a realização da pesquisa. Agradeço ainda ao Laboratório de Análises Clínicas e o setor de Cardiologia que nos atendeu prontamente para os procedimentos que a nossa pesquisa necessitasse. Agradeço também a Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), particularmente a academia da Universidade, por disponibilizar o espaço físico para o treinamento físico dos voluntários.

Agradeço em especial ao Dr. Edmar Lacerda Mendes por ter me apresentado a linha de pesquisa que envolve HIV e exercício físico. Agradeço também a todos os colegas professores que fizeram parte da minha caminhada acadêmica e me ajudaram a chegar neste nível ao qual me encontro atualmente.

Gostaria de agradecer aos voluntários da pesquisa que se dispuseram em participar das intervenções. Espero que os resultados da nossa pesquisa possa servir de subsídio para melhorar a qualidade de vida de vocês.

Agradeço e muito aos meus amigos e companheiros do Projeto Vida⁺. Este projeto ainda será referência nacional de avaliação e prescrição de exercícios para pessoas vivendo com HIV. Não há palavras para descrever minha gratidão, vocês foram simplesmente sensacionais!

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo suporte financeiro para compra dos reagentes.

Agradeço ao Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos pelo suporte frente à demanda do doutorado.

Agradeço aos meus colegas de grupo de estudo em Cardiologia e Exercício da Universidade Federal de Uberlândia (CARDIOEX-UFU) pela imensa receptividade e troca de informações ao longo deste período.

“Entregue seu caminho ao Senhor, confia Nele e o resto Ele fará”.

Salmo 37:5

RESUMO

Introdução: Estudos anteriores têm sugerido que o treinamento físico (TF) juntamente com a utilização de estatina proporcionam redução da mortalidade bem como melhora do perfil lipídico e inflamatório na população em geral. No entanto, tais respostas permanecem escassas em pessoas vivendo com HIV (PVHIV). **Objetivo:** Avaliar os efeitos do treinamento físico (TF) combinado periodizado e o uso de estatina em PVHIV com dislipidemia. **Métodos:** Trata-se de um estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado realizado entre fevereiro de 2016 e setembro de 2016 com PVHIV de ambos os sexos, sedentários e dislipidêmicos. Nós aleatoriamente alocamos 83 participantes em quatro grupos: placebo (PL; n=21), estatina (EST; n=21), placebo + TF (PLTF; n=20) e EST + TF (ESTTF; n=21). Participantes receberam e foram orientados a ingerir uma pílula por dia, sendo que nos grupos EST e ESTTF continham 10 mg de rosuvastatina cálcia enquanto nos grupos PL e PLTF continha 10 mg de placebo. Os grupos PLTF e ESTTF realizaram TF combinado periodizado três vezes por semana em dias não consecutivos. Antes e após 12 semanas foram avaliadas a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), glicose de jejum (GJ), hemoglobina glicada (HbA1c), avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina (HOMA-IR), insulina, colesterol total (CT), triglicérides (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), creatinquinase muscular (CK), lactato, proteína C-reativa (PCR), fibrinogênio, interleucina (IL) -1 β , IL-6, IL-8, IL-10, fator de necrose tumoral (TNF)- α , adiponectina, células CD4⁺ e CD8⁺, massa corporal (MC), índice de massa corporal (IMC), massa muscular (MM), massa gorda (MG), percentual de gordura corporal (%GC), espessura da camada média-intimal de carótida direita (ECMID) e esquerda (ECMIE), pico de velocidade sistólica (PVS), velocidade diastólica final (VDF), taxa de cisalhamento (TC), força muscular e capacidade cardiorrespiratória. Nós utilizamos os valores de Δ (pós – pré) e realizamos análise de covariância (ANCOVA) com teste post-hoc de Bonferroni usando os valores pré-intervenção como covariável. **Resultados:** Encontramos reduções significativas da PAS, FC, GJ, HbA1c, HOMA-IR, insulina, CK, lactato, MG e %GC nos grupos PLTF e ESTTF em comparação com os grupos PL e EST. O grupo ESTTF apresentou maiores reduções de CT, TG, LDL-c, IL-1 β , IL-6 ECMIE e aumento de HDL-c em comparação aos grupos EST, PLTF e PL e, além disso, todos os grupos diminuíram significativamente a concentração de PCR e fibrinogênio em comparação ao grupo PL. Os grupos PLTF e ESTTF aumentaram a IL-10 e reduziram a ECMID em comparação aos grupos EST e PL. Houve aumentos de adiponectina, células CD4⁺ e CD8⁺, PVPS, VDF, TC, MM bem como força muscular e capacidade aeróbica nos grupos PLTF e ESTTF comparado

aos grupos PL e EST. Conclusão: Concluimos que o TF juntamente com o uso estatina melhora o perfil antropométrico, metabólico, lipídico, inflamatório, imune, parâmetros do ultrassom com doppler de carótidas e as capacidades físicas de PVHIV.

Palavras-chaves: HIV, terapia antirretroviral, inibidor de HMG-CoA redutase, exercício físico, aterosclerose.

ABSTRACT

Introduction: Previous studies have suggested that exercise training (ET) along with the use of statin provides reduction of mortality as well as improvement of the lipid and inflammatory profile in the general population. However, such responses remain scarce in people living with HIV (PLHIV). **Purpose:** To evaluate the effects of periodized combined ET and the use of statins in PLHIV with dyslipidemia. **Methods:** This is a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study conducted between February 2016 and September 2016 with PLHIV of both genders, sedentary and dyslipidemic. We randomly assigned 83 participants to four groups: placebo (PL, n=21), statin (STA, n=21), placebo + ET (PLET, n = 20) and STA + ET (STAET; n=21). Participants received and were instructed to take one pill per day, and in the STA and STAET groups contained 10 mg of rosuvastatin calcium while in the PL and PLET groups contained 10 mg of placebo. The PLET and STAET groups performed combined periodized ET three times a week on nonconsecutive days. We evaluate before and after 12 weeks the systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), heart rate (HR), fasting glucose (GJ), glycated hemoglobin (HbA1c), homeostatic model for insulin resistance (HOMA- IR), insulin, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein (LDL-c), high density lipoprotein (HDL-c), muscle creatine kinase (CK), lactate, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, interleukin (IL) -1 β , IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)- α , adiponectin, CD4⁺ and CD8⁺ cells, body mass (BM), body mass index (BMI), muscle mass (MM), fat body mass (FBM), body fat percentage (BF%), left and right carotid media-intimal thickness (CMIT), peak-systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), wall-shear rate (WSR), muscle strength and cardiorespiratory capacity. We used Δ values (post – pre) and performed a covariance analysis with Bonferroni post-hoc test using the pre-intervention value as covariate. **Results:** We found significant reductions in SBP, HR, GJ, HbA1c, HOMA-IR, insulin, CK, lactate, MG and% GC in the PLET and STAET groups compared to the PL and STA groups. The STAET group showed higher reductions in TC, TG, LDL-c, IL-1 β , IL-6 left CMIT and increase in HDL-c compared to STA, PLET and PL groups and, in addition, all groups significantly decreased the concentration CRP and fibrinogen compared to the PL group. The PLET and STAET groups increased IL-10 and reduced right CIMT compared to the STA and PL groups. There were increases in adiponectin, CD4⁺ and CD8⁺ cells, PSV, EDV, WSR, MM as well as muscle strength and aerobic capacity in the PLET and STAET groups compared to the PL and STA groups. **Conclusion:** We conclude that ET along with statin use improves anthropometric, metabolic, lipid, inflammatory, immune profile, carotid doppler ultrasound parameters and the physical capacities of PLHIV.

Keywords: HIV, antiretroviral therapy, HMG-CoA reductase inhibitor, physical exercise, atherosclerosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).....	18
Figura 2. Ciclo de replicação do Vírus da Imunodeficiência Humana.....	18
Figura 3. Curso natural da infecção pelo HIV.....	19
Figura 4. Ações específicas da terapia antirretroviral	20
Figura 5. Via de síntese do colesterol e ação da estatina	24

LISTA DE DIAGRAMAS

Artigo 1

Diagrama 1. Fluxo de recrutamento, alocação, acompanhamento e análise dos voluntários...35

Artigo 2

Diagrama 1. Fluxo de recrutamento, alocação, acompanhamento e análise dos voluntários...59

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1. Protocolo de treinamento físico	31
Tabela 2. Dados dos participantes da pesquisa nos respectivos grupos.	36
Tabela 3. Perfil lipídico e inflamatório, marcadores de DCV e parâmetros do ultrassom Doppler entre os grupos após 12 semanas de intervenção.	38

Artigo 2

Tabela 1. Protocolo de treinamento físico	55
Tabela 2. Dados dos participantes da pesquisa nos respectivos grupos.	60
Tabela 3. Perfil hemodinâmico, metabólico, inflamatório, imune, antropométrico, parâmetros do ultrassom com Doppler e capacidades físicas após 12 semanas de intervenção	62

LISTA DE ABREVIACÕES

1RM: uma repetição máxima
Aids: Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
ANCOVA: análise de covariância
CK: creatinoquinase
CT: colesterol total
CV: carga viral
DCV: doenças cardiovasculares
ECMIC: espessura da camada média-intimal de carótida
ELISA: imunoensaio enzimático
EST: estatina
FCr: frequência cardíaca de repouso
HDL: lipoproteína de alta densidade
HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana
HOMA-IR:
HMG-CoA: hidroximetilglutaril-coenzima A
IE: inibidores de entrada
IF: inibidores de fusão
II: inibidores de integrase
IL: interleucina
INNTR: inibidores não nucleosídeos de transcriptase reversa
INTR: inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa
IP: inibidor de protease
LDL: lipoproteína de baixa densidade
PCR: proteína C-reativa
PLA: placebo
PVHIV: pessoas vivendo com HIV
PVS: pico de velocidade sistólica
TARV: terapia antirretroviral
TC: taxa de cisalhamento
TF: treinamento físico
TG: triglicerídeos
TNF- α : fator de necrose tumoral alfa
VDF: velocidade diastólica final

$\text{VO}_{2\text{máx}}$: consumo máximo de oxigênio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. JUSTIFICATIVA	26
3. OBJETIVO	27
3.1 Objetivo geral	27
3.2 Objetivos específicos	27
4. ARTIGOS.....	28
4.1 Artigo 1	28
4.2. Artigo 2	52
5. CONCLUSÃO.....	81
REFERÊNCIAS	82
ANEXOS.....	82
Anexo 1. Carta de aprovação Comitê de Ética.	94
Anexo 2. Aprovação Registro Brasileiros de Ensaios Clínicos.....	96
Anexo 3. Termo de consentimento livre e esclarecido	97
Anexo 4. Planilha De Treinamento.....	98
Anexo 5. Questionário para caracterização da amostra	100
Anexo 6. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ).....	101
Anexo 7. Autorização Universidade Federal do Triângulo Mineiro	103

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a síndrome da imunodeficiência humana (Aids) são problemas de saúde pública internacional. Epidemiologicamente estima-se que mais de 36.9 milhões de pessoas estão vivendo com HIV sendo a maioria de idade adulta (35.1 milhões) e do gênero masculino (21 milhões). Além disso, foi observado 1.8 milhões de novos casos e que, aproximadamente, 940.000 mortes foram relacionadas à infecção em 2017. No Brasil estima-se que mais de 860.000 pessoas vivam com HIV, tendo incidência de 48.000 casos (UNAIDS, 2018).

Historicamente, a infecção pelo HIV foi reconhecida como doença no início dos anos 1980 ocasionada pelo número crescente de casos com presença de doenças oportunistas, principalmente tuberculose, pneumonia e neoplasias raras como o Sarcoma de Kaposi, observada em homens que possuíam relações sexuais desprotegidas com homens (FRIEDMAN-KIEN et al., 1981; HYMES et al., 1981). No entanto, somente após alguns anos o HIV foi isolado e identificado como possível agente causador dessas condições (BARRE-SINOUSSE et al., 1983; GALLO et al., 1984).

O HIV é um retrovírus pertencente à família *Retroviridae* e ao gênero *Lentivirus* e caracteriza-se por ser esférico e apresentar centro eletrodense em formato de cone. Essa estrutura possui um envoltório composto por duas camadas de fosfolípidios, obtidas a partir da membrana de uma célula hospedeira, que no caso do ser humano é o linfócito T CD4⁺. A região central do vírus possui a proteína p24 maior da cápside, a proteína p7/p9 da cápside, duas fitas de RNA genômico e as enzimas protease, transcriptase reversa e integrase. O centro do vírus é envoltado por uma proteína de matriz denominada p17 e na parte externa do envelope viral existem glicoproteínas denominadas gp120 e gp41, estruturalmente necessárias para replicação viral (DU TOIT, 2014; ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012). A estrutura do HIV está detalhada na Figura 1.

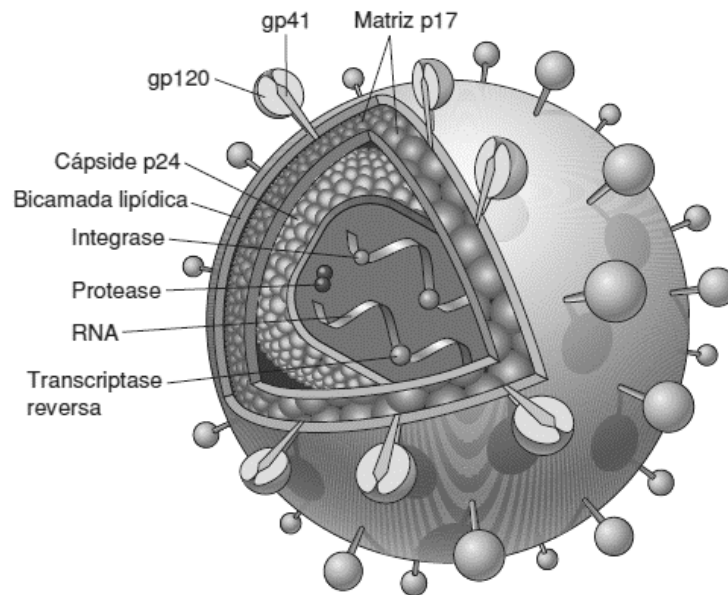


Figura 1. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (KUMAR, 2011).

A replicação do HIV ocorre a partir da infecção das células, integração do provírus ao genoma celular do hospedeiro, ativação da replicação viral bem como produção e liberação dos vírus. Todos esses processos acontecem com a utilização do linfócito T $CD4^+$ como receptor e vários receptores de quimiocinas como correceptores, principalmente CXCR4 e CCR5. Os mecanismos de replicação estão demonstrados na Figura 2.

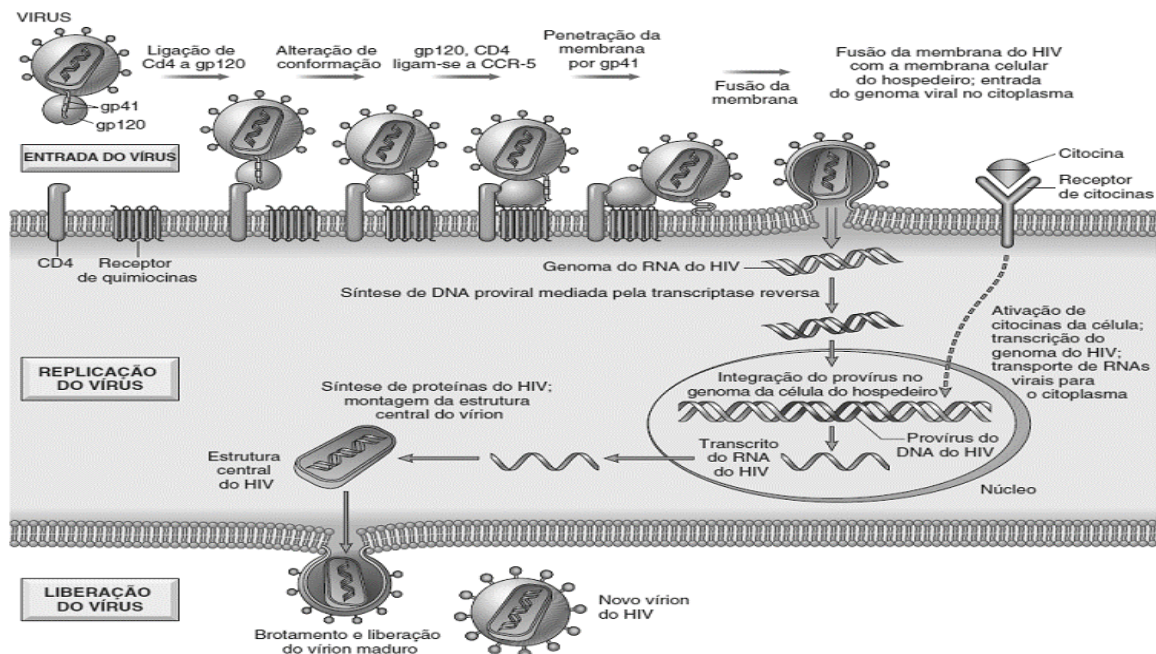


Figura 2. Ciclo de replicação do Vírus da Imunodeficiência Humana (KUMAR, 2011).

A infecção pelo HIV no organismo humano inicia-se com um quadro clínico agudo com resposta do sistema imune adaptativo e progride para infecção crônica dos tecidos linfoides periféricos. O curso natural da infecção pode ser dividido em três fases: a) síndrome retroviral aguda, b) fase média crônica e c) Aids. A primeira fase se consolida por infecção dos linfócitos T CD4⁺ e apoptose das células infectadas (DOITSH et al., 2014). Após alguns dias ocorre montagem da resposta humoral e celular do hospedeiro e, além disso, em três a sete semanas ocorre soroconversão da pessoa infectada. Na segunda fase há replicação viral, principalmente nos linfonodos e baço, além de destruição celular contínua. A última fase é caracterizada por falência das defesas do hospedeiro, aumento descontrolado do vírus no plasma e doença clínica grave. Sem o devido tratamento, a maioria das pessoas infectadas pelo HIV evoluem para AIDS após 7 a 10 anos (DAHABIEH, BATTIVELLI, VERDIN, 2015; RASMUSSEN, TOLSTRUP, SOGAARD, 2016). O curso natural da doença é mostrada na Figura 3.

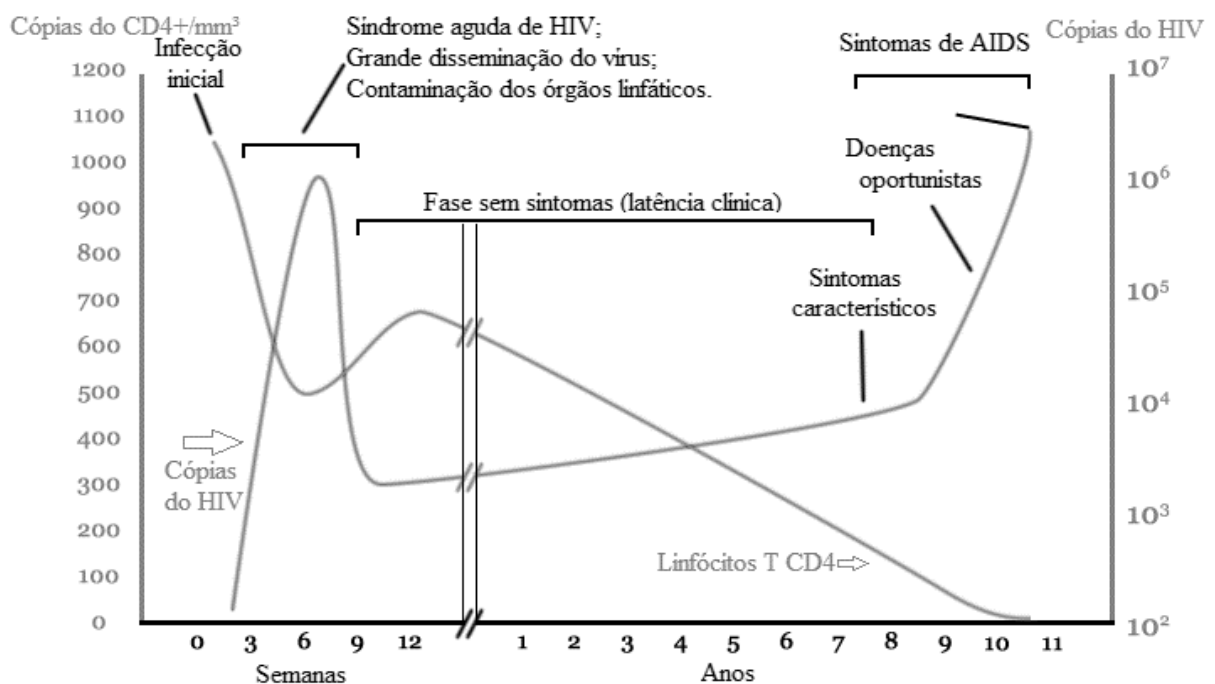


Figura 3. Curso natural da infecção pelo HIV (MUNAWWAR, SINGH, 2016).

Após a descoberta dos mecanismos de ação do HIV no ser humano, houve a criação de medicamentos com o intuito de evitar a replicação deste no organismo. Em 1987 a monoterapia com zidovudina (AZT), um inibidor de transcriptase reversa (ITR), foi aprovada como primeiro agente antirretroviral para o tratamento da infecção pelo HIV, demonstrando benefícios comparada ao uso de placebo (FISCHL et al., 1987). Embora tenha-se verificado redução da carga viral (CV), atraso na progressão da doença e aumento da sobrevida, o uso da

monoterapia ocasionou toxicidade moderada e não proporcionou supressão viral por tempo prolongado (FISCHL et al., 1990; RICHMAN et al., 1987; VOLBERDING et al., 1990).

Na década de 1990 houve a mudança da monoterapia para a terapia antirretroviral (TARV). Essa mudança ocorreu devido a inserção dos inibidores de protease (IP) no tratamento, o que ocasionou rápido declínio na replicação viral, melhoria na função imune, diminuição de infecções oportunistas e mortalidade devido a infecção (LEDERMAN et al., 1998; PALELLA et al., 1998).

Atualmente, a TARV consiste na combinação de medicamentos com papel específico na replicação do HIV. Existem seis classes de medicamentos disponíveis no mercado: I) inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa (INTR), II) inibidores não nucleosídeos de transcriptase reversa (INNTR), III) inibidores de protease (IP), IV) inibidores de fusão (IF), V) inibidores de integrase (II), VI) inibidores de entrada (IE) (PAU; GEORGE, 2014). Os locais de ação específica de cada medicamento está demonstrado na figura 4.

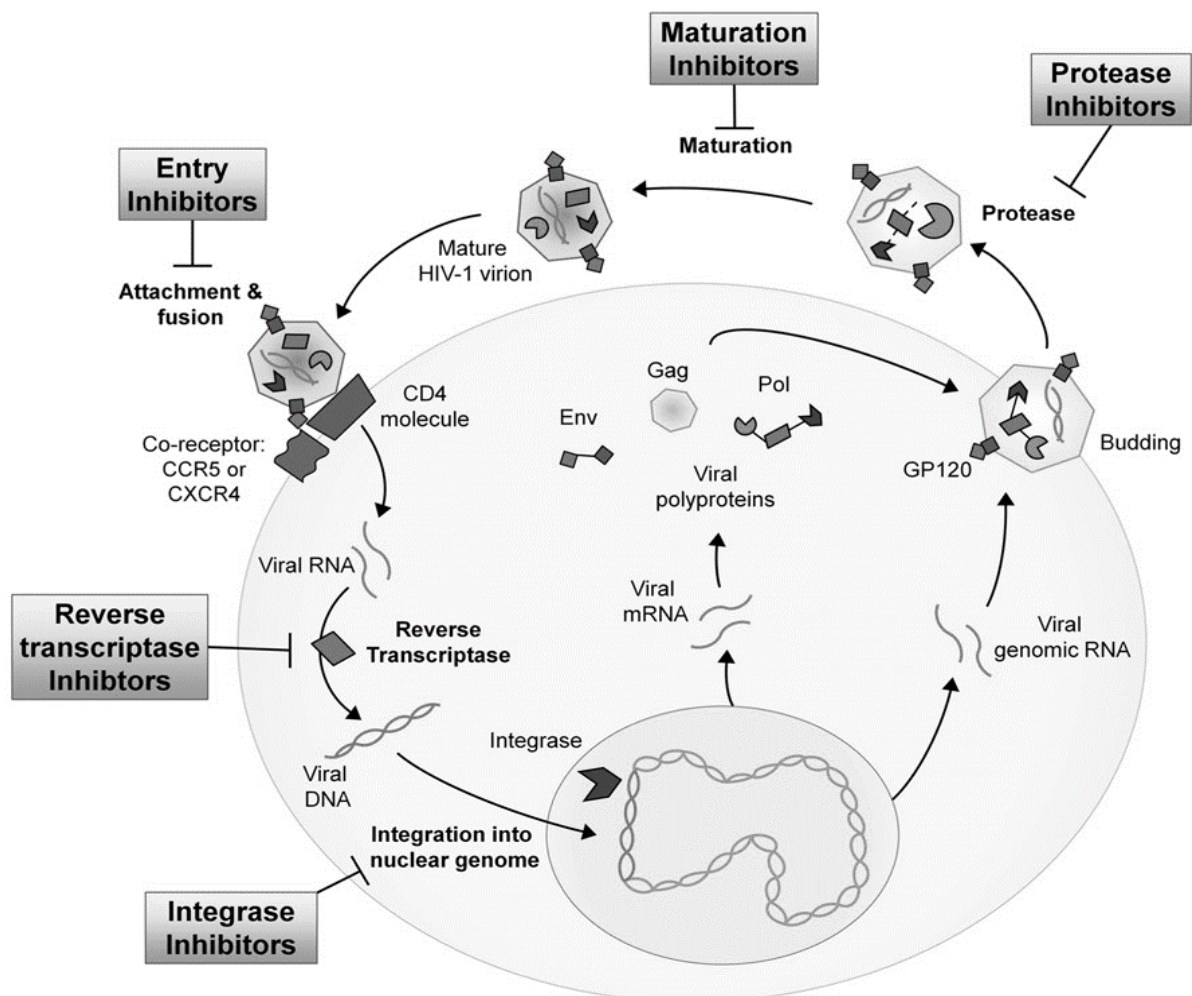


Figura 4. Ações específicas da terapia antirretroviral (SMITH et al., 2013).

Embora a TARV seja essencial para a sobrevida de pessoas vivendo com HIV (PVHIV), a terapia está relacionada a presença de náuseas, vômitos, diarreia, cefaléias e o uso crônico pode ocasionar neoplasia hepática, hepatotoxicidade, alterações neurológicas, nefropatias, resistência à insulina, lipodistrofia e dislipidemia (BIGE et al., 2012; DURO et al., 2013; FRANCO et al., 2016; GABBAI; CASTELO; OLIVEIRA, 2013; HIDALGO et al., 2018; HUSSAIN; GARG, 2016; KAKU; SIMPSON, 2014; MANFREDI; CALZA; CHIODO, 2005; NDUKA et al., 2015; NUNEZ, 2006; SAMARAS, 2012; V et al., 2014; WAHEED; ATTA, 2014).

Apesar dos efeitos adversos, a TARV aumentou a expectativa de vida das PVHIV devido à redução da replicação viral e morte atribuída à AIDS (VIVANCOS; MARTÍNEZ-SANZ; MORENO, 2019). Por conta da maior sobrevida, tem-se observado aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis, comorbidades e/ou condições relacionadas à idade avançada como desordens funcionais e neurocognitivas, alterações no sistema locomotor e problemas sociais (HOOSHYAR et al., 2007; NEGREDO et al., 2017; WANDELER; JOHNSON; EGGER, 2016; WANG, H. et al., 2016). Foi demonstrado que 28% das PVHIV apresentam, pelo menos, uma comorbidade e que em 2030 esse índice será de 85% (SMIT et al., 2015). Diante desse quadro, PVHIV apresentam, atualmente, alta taxa de mortalidade por causas não relacionadas ao HIV/Aids mas por condições/doenças crônicas (ALEJOS et al., 2014; MILLER et al., 2014). Dentre os fatores desencadeadores dessa condição destaca-se, principalmente, a presença de inflamação crônica e a imunossenescência, os quais cooperam para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas (DEEKS, 2011; FALCAO et al., 2012; GLEESON, 2007; NEUHAUS et al., 2010; SHIKUMA et al., 2014).

Dessa maneira, de forma semelhante a população em geral, as doenças cardiovasculares (DCV) se tornaram umas principais causas de mortalidade em PVHIV nas últimas décadas (FEINSTEIN; BAHIRU; et al., 2016; FEINSTEIN; BOGORODSKAYA; et al., 2016; FREIBERG et al., 2013; LANG et al., 2010). Dentre as DCV pode-se destacar a cardiomiopatia, pericardite, doenças valvares, hipertensão arterial pulmonar e as DCV isquêmicas (THIENEMANN; SLIWA; ROCKSTROTH, 2013). Embora haja limitações em relação a real prevalência das DCV nesta população, estudos tem evidenciado que PVHIV apresentam aumento de até 2 vezes na taxa de eventos cardiovascular em comparação a população em geral. Em um estudo mostrou-se que a incidência foi de 62 eventos por 10.000 pessoas/ano e a taxa de risco comparada com pessoas não infectadas foi de 2,16 (1.79 para infarto do miocárdio e 2.56 para acidente vascular cerebral) (SHAH et al., 2018). Essa

mudança deve-se a fatores como a infecção e inflamação crônica, o uso da TARV, fatores de risco tradicionais e ao aumento da expectativa de vida (ESSER et al., 2013; ISLAM et al., 2012; MANGA et al., 2017).

Tem sido observado que as DCV isquêmicas estão em ascensão e PVHIV e está associado, principalmente, ao tempo de utilização da TARV e ao uso de IP (MARY-KRAUSE et al., 2003; FRIIS-MOLLER et al., 2003). O estudo de Triant et al. (2007) realizado com mais de um milhão de pessoas observou que PVHIV apresentaram maiores taxas de infarto agudo do miocárdio (IAM) quando comparado a população em geral e que essa taxa aumentou quando os valores foram ajustados para gênero e, principalmente, idade. Esses achados corroboram com o estudo de Freiberg et al. (2013) o qual evidenciou que veteranos vivendo com HIV apresentam risco aumentado de até 50% para IAM comparados com a população não infectada. Por fim, Obel et al. (2007) demonstrou que PVHIV possui risco aumentado para DCV isquêmicas, no entanto, o risco relativo para essa condição estabiliza-se após oito anos do início do tratamento com a TARV.

Nesse sentido, a aterosclerose é um fator desencadeador das DCV isquêmicas sendo responsável por 20% das causas de morte no mundo (LOGUE, et al., 2011). A causa da aterogênese é multifatorial e resulta em lesões do endotélio que ocasionará respostas específicas que desencadearão a formação de uma placa com conteúdo de lipídeos, células inflamatórias e elementos fibrosos (HACKAN; ANAND, 2003; LIBBY, 2002). Dentre os fatores de risco para a aterogênese destaca-se os fatores modificáveis (sedentarismo, dislipidemia, tabagismo, etilismo, obesidade) e os não-modificáveis (gênero e idade). Tem sido reportado que a aterosclerose desencadeia respostas do sistema imune inato e adaptativo, sendo a primeira mediada, principalmente, por monócitos/macrófagos e a segunda por linfócitos T (TALEB, 2016; CALIGIURI et al., 2002). Dessa forma, estudos têm proposto marcadores imunes para acompanhar o desenvolvimento da aterosclerose bem como o risco de eventos cardiovasculares futuros (HANSON, 2005; LIBBY; RIDKER; HANSON, 2009; TABAS; LICHTMAN, 2017).

Embora a aterosclerose tenha início na infância na população em geral, estudos tem sido observado que PVHIV estão propensas ao desenvolvimento desta doença de forma prematura. Dentre as possíveis explicações para esta condição destaca-se os fatores de risco tradicionais e os fatores específicos da infecção (contagem de célula T CD4⁺, coinfeções e o uso da TARV). Tem sido reportado que a infecção pelo HIV aumenta a inflamação e a lesão endotelial, favorecendo a aterogênese (ALONSO-VILAVERDE et al., 2004; SHRESTHA, et

al., 2014). Estudos prévios tem observado que PVHIV possuem aumento do risco de doença arterial nos primeiros anos de uso da TARV, além de aumento e progressão do processo aterosclerótico (COPLAN et al., 2003; MANGA et al., 2017). Diante desse cenário existe a necessidade de intervenções com o intuito de reduzir os efeitos colaterais proporcionadas pela infecção, uso da TARV, longevidade e, conseqüentemente, a incidência de DCV nesta população.

Nesse sentido, uma das estratégias farmacológicas é o uso de estatina que possui a função de bloquear o processo-chave na síntese do colesterol, inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), o que impede a conversão de HMG-CoA em mevalonato (ISTVAN; DEISENHOFER, 2001; SMITH et al., 2011). Estudos prévios têm demonstrado que esta terapia reduz eventos coronarianos e cerebrovasculares, com conseqüente redução de mortalidade relacionado a essas causas (BAIGENT et al., 2005; HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP, 2002; SCHWARTZ et al., 2001). Em estudos envolvendo PVHIV foi observado que esta intervenção melhorou de forma significativa o perfil lipídico e esteve associado com menor risco de mortalidade (ASLANGUL et al., 2010; CALZA et al., 2008; CALZA et al., 2012; GILI et al., 2016; HURLIMANN et al., 2006; MOORE; BARTLETT; GALLANT, 2011).

Além dos efeitos sobre o metabolismo lipídico, a estatina exerce ação pleiotrópica por ocasionar a inibição da síntese de importantes intermediários isoprenóides que se encontram interligadas ao mevalonato como o farnesil-pirofosfato e geranil-pirofosfato, os quais atuam como precursores da síntese de colesterol, conforme demonstrado na figura 5 (WANG, C. Y.; LIU; LIAO, 2008; ZHOU; LIAO, 2010). Além disso, foi observado que a estatina é capaz de reduzir as concentrações de marcadores vasculares, inflamatórios, espessura da camada média-intimal de carótidas (ECMIC), volume da placa coronária e mortalidade em PVHIV (CALZA et al., 2013; CALZA et al., 2012; ECKARD et al., 2014; LO et al., 2015; UTHMAN et al., 2018).

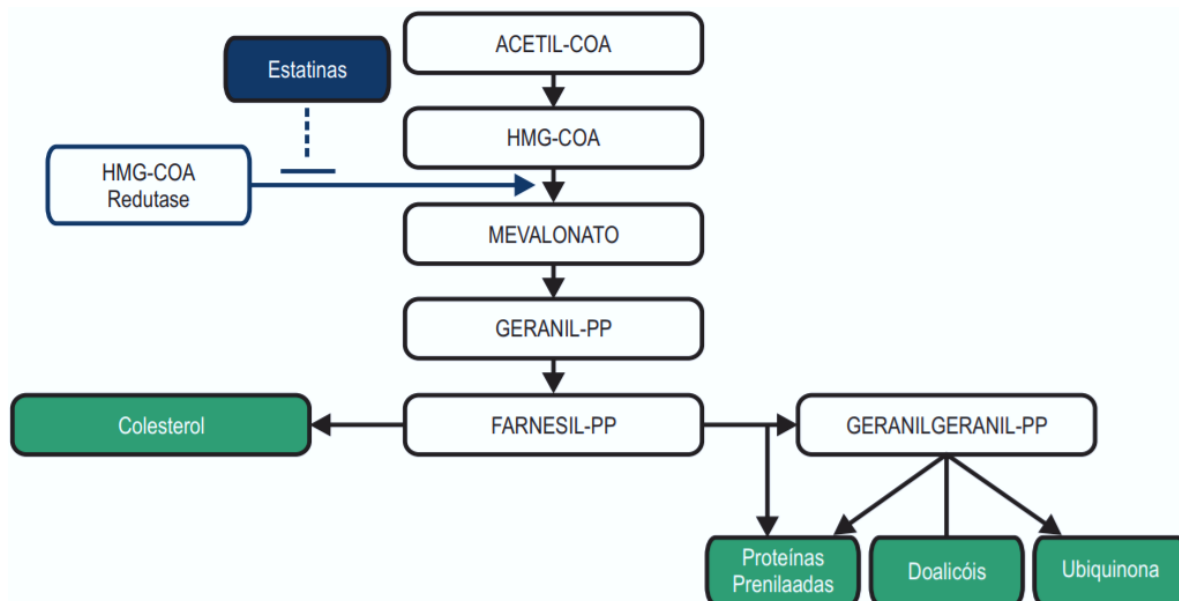


Figura 5. Via de síntese do colesterol e ação da estatina (BONFIM et al., 2015)

No entanto, embora seja bem tolerada pela maioria da população, tem sido relatado que o uso de estatina está relacionada ao aumento de incidência de diabetes tipo 2 (CASULA et al., 2017; LICHTENSTEIN et al., 2015; YOON et al., 2016). Ainda, estudos demonstraram que há efeitos colaterais vinculados ao sistema musculoesquelético, como a presença de fraqueza, mialgia, elevação da enzima creatinokinase (CK) e, raramente, rabdomiólise, além de estar negativamente associado com a capacidade aeróbica e força muscular (ASHFIELD et al., 2010; MIKUS et al., 2013; PARKER et al., 2013; PEETERS et al., 2015; PHILLIPS et al., 2002; TAYLOR; THOMPSON, 2015). Os possíveis mecanismos pelos quais a estatina ocasiona prejuízo ao sistema musculoesquelético ainda permanecem escassos porém, especula-se que, por reduzir a formação de HMG-CoA é também responsável por reduzir outros metabólitos na via do mevalonato, incluindo a formação de ubiquinona (coenzima Q10) que é um co-fator para fosforilação oxidativa da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial que, por consequência, prejudica a síntese de adenosina trifosfato (SIRVENT; MERCIER; LACAMPAGNE, 2008). Ademais, estudos encontraram redução do conteúdo de DNA mitocondrial em pacientes sintomáticos e redução do conteúdo de coenzima Q10, indicando atividade reduzida de fosforilação mitocondrial muscular (LARSEN et al., 2013; STRINGER et al., 2013).

Por outro lado, o treinamento físico (TF) é proposto como alternativa não farmacológica para controle dos fatores de risco das DCV além de proporcionar melhora dos aspectos relacionados à saúde e atuar como agente protetor contra as doenças crônicas degenerativas (BRANDT; PEDERSEN, 2010). Em relação às PVHIV, o TF exerce papel

fundamental por controlar os efeitos colaterais da TARV, como a síndrome lipodistrófica, resistência insulínica, hipertensão e dislipidemia (EZEMA et al., 2014; PEDRO et al., 2017; ZANETTI et al., 2016). Estudos prévios demonstraram que o treinamento combinado (exercício resistido e aeróbico na mesma sessão) foi capaz de aumentar a capacidade aeróbica ($VO_{2máx}$), força muscular, lipoproteína de alta densidade (HDL) e reduzir as concentrações de colesterol total (CT) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) (DOLAN et al., 2006; FILLIPAS et al., 2006; GARCIA et al., 2014; ROJAS; SCHLICHT; HAUTZINGER, 2003).

Além disso, o TF possui ação anti-inflamatória à qual estudos tem sugerido três possíveis mecanismos. O primeiro mecanismo está relacionado a ação muscular durante e logo após o exercício no qual há aumento da produção e liberação de miocinas e é dependente da intensidade, duração e grupo muscular mobilizado. Os mecanismos responsáveis por esta ação podem estar relacionados ao baixo estoque de glicogênio muscular, formação de espécies reativas de oxigênio e aumento intracelular de cálcio (FISCHER, 2006; KELLER et al., 2005; MECKEL et al., 2009). Além disso, o aumento de IL-6 parece ser responsável por liberação de outras citocinas anti-inflamatórias como receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra) e IL-10, além de promover lipólise (STEENBERG et al., 2003; VAN HALL et al., 2003). Outro mecanismo é mediado pela redução de tecido adiposo, com significativa redução da expressão de macrófagos M1 e redução da secreção de marcadores inflamatório como IL-6 e TNF- α , além do aumento da expressão de macrófagos M2 e aumento de marcados anti-inflamatórios como IL-10 e adiponectina. O último mecanismo é derivado da expressão reduzida de receptor do tipo Toll nos monócitos e macrófagos. Dessa forma, tem sido verificado que PVHIV se beneficiam da prática regular de exercício físico com redução significativa dos marcadores inflamatórios (PEDRO et al., 2017; ZANETTI et al., 2016).

Sabendo dos benefícios advindos do TF e da estatina, estudos verificaram os efeitos da associação destas intervenções. Um estudo ao final dos anos 90 verificou o efeito adicional do TF aeróbico realizado duas vezes por semana durante três meses em 18 voluntários sedentários. Ao final do estudo foi observado que todos os grupos reduziram as concentrações de CT, TG, LDL e aumentaram HDL bem como a capacidade aeróbica comparadas ao pré-tratamento. No entanto, quando comparou-se os grupos, foi observado que aqueles que realizaram TF e utilizaram fluvastatina apresentaram maiores reduções do perfil lipídico comparado ao grupo que apenas realizou TF, evidenciando um efeito positivo da associação (WITTKE, 1999). Outro estudo analisou 31 voluntários sedentários e dislipidêmicos e os dividiu em dois grupos (estatina + TF e somente estatina) para verificar os efeitos sobre a

capacidade aeróbica, perfil lipídico, marcadores musculares, hepáticos e inflamatórios. Foi encontrado melhora da capacidade aeróbica no grupo estatina + TF, além de melhoras no perfil lipídico e inflamatório, não sendo observada alterações nos marcadores musculares e hepáticos (COEN et al., 2009;2010). Em um estudo de 2008, com 10 idosos que utilizaram 80mg/dia de sinvastatina durante 12 semanas foram avaliados perfil lipídico, capacidade aeróbica, força e resistência muscular. Embora, ao final do estudo os pesquisadores encontraram melhora do perfil lipídico, não foram observadas alterações na capacidades físicas avaliadas (TRAUSTADOTTIR; STOCK; HARMAN, 2008). No entanto, Mikuset. *al.* (2013) verificaram os efeitos da associação entre TF e estatina em pessoas com sobrepeso/obesidade, sendo a amostra dividida em grupo TF + estatina e somente TF. Os resultados demonstraram que ao final de 12 semanas de intervenção houve diminuição da capacidade aeróbica máxima e da enzima citrato sintetase, um marcador de conteúdo mitocondrial no grupo TF + estatina, o que inversamente ocorreu no grupo somente TF, evidenciando assim, uma possível interferência negativa do uso de estatina frente ao TF.

Por fim em um estudo coorte prospectivo com amostra superior a 10 mil participantes constatou que, isoladamente, a estatina e o TF reduzem o risco de mortalidade, porém, a combinação de ambos resulta em um menor risco comparado às intervenções isoladas. (KOKKINOS et al., 2013). Corroborando com este estudo, uma meta-análise demonstrou que a combinação de TF e estatina é mais efetiva quando comparado a terapia somente com estatina, sendo que os benefícios mais perceptíveis são em relação a sensibilidade a insulina, inflamação e capacidade aeróbica (GUI et al., 2017). Esses dados demonstram a necessidade de encorajamento deste tipo de tratamento, principalmente vinculado a populações que estão em grupos de risco, como observado nas PVHIV.

2. JUSTIFICATIVA

Embora as evidências tem sugerido que a intervenção combinada de estatina e TF tem sido associada com melhora do perfil lipídico e inflamatório bem como redução risco de mortalidade, estas respostas permanecem escassas quando aplicadas em PVHIV. Estes resultados tornam-se importante, uma vez que, podem proporcionar redução da incidência bem como o risco de DCV e/ou cardiometabólicas nesta população.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Analisar os efeitos do TF e estatina em pessoas vivendo com HIV com dislipidemia.

3.2 Objetivos específicos

Verificar os efeitos do TF e estatina em pessoas vivendo com HIV com dislipidemia sobre:

- Perfil hemodinâmico
- Perfil antropométrico;
- Perfil metabólico;
- Perfil lipídico;
- Perfil inflamatório;
- Perfil imune;
- Parâmetros do ultrassom com doppler de carótidas;
- Capacidades físicas

4. ARTIGOS

4.1 Artigo 1

Efeitos da combinação de treinamento físico combinado periodizado e estatina em pessoas vivendo com HIV com dislipidemia: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado

Resumo

Introdução: Estudos anteriores têm sugerido que o treinamento físico (TF) juntamente com o uso de estatina proporcionam redução do perfil lipídico e inflamatório, porém tais respostas permanecem escassas em pessoas vivendo com HIV (PVHIV). **Objetivo:** Avaliar os efeitos da combinação de TF e estatina em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) com dislipidemia. **Métodos:** Trata-se de um estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado realizado entre fevereiro de 2016 e setembro de 2016 com PVHIV de ambos os sexos, sedentárias e dislipidêmicas. Nós aleatoriamente alocamos 83 participantes em quatro grupos: placebo (PL; n=21), estatina (EST; n=21), placebo + TF (PLTF; n=20) e EST + TF (ESTTF; n=21). Participantes receberam e foram orientados a ingerir uma pílula por dia, sendo que nos grupos EST e ESTTF continham 10 mg de rosuvastatina cálcia enquanto nos grupos PL e PLTF continha 10 mg de placebo. Os grupos PLTF e ESTTF realizaram TF combinado periodizado três vezes por semana em dias não consecutivos. Antes e após 12 semanas foram avaliados o colesterol total (CT), triglicérides (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), proteína C-reativa (PCR), fibrinogênio (FIBR), interleucina (IL) -1 β , IL-6, IL-8, IL-10, e espessura da camada média-intimal de carótida direita (ECMID) e esquerda (ECMIE), pico velocidade sistólico (PVS), velocidade diastólica final (VDF) e txa de cisalhamento (TC). Nós utilizamos os valores de Δ (pós – pré) e realizamos análise de covariância (ANCOVA) com teste post-hoc de Bonferroni usando os valores pré-intervenção como covariável. **Resultados:** O grupo ESTTF apresentou variações de CT, TG, LDL-c, IL-1 β , IL-6, ECMIE e HDL-c em comparação aos grupos EST, PLTF e PL ($p < 0.05$). Além disso, todos os grupos apresentaram diferenças de PCR e FIBR em comparação ao grupo PL ($p < 0.001$). Os grupos PLTF e ESTTF diferenciaram-se para IL-10, PVS, VDF, TC e ECMID ($p < 0.001$) em comparação aos grupos EST e PL. **Conclusão:** Concluimos que a intervenção de TF combinado ao uso estatina é uma ferramenta útil para PVHIV com dislipidemia.

Palavras-chave: HIV, inibidor de HMG-coenzima A redutase, exercício físico, doença cardiovascular, perfil lipídico, terapia antirretroviral, aterosclerose

Introdução

Embora seja imprescindível no tratamento da infecção pelo HIV, a terapia antirretroviral (TARV) está relacionada a distúrbios morfológicos e metabólicos, como resistência à insulina, lipodistrofia e dislipidemia (DUNCAN; GOFF; PETERS, 2018; GELPI et al., 2018; UYSAL et al., 2017). Além dessas alterações, os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, o uso crônico da TARV, a infecção pelo HIV e a inflamação crônica contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose e doenças cardiovasculares (DCV) que são, atualmente, as principais causas de morte em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (FEINSTEIN et al., 2016). Neste sentido, torna-se necessárias intervenções destinadas a reverter os efeitos colaterais da TARV e reduzir o risco de DCV nesta população.

Por um lado, as estatinas são os principais fármacos utilizados no tratamento da dislipidemia, com efeito positivo no perfil lipídico e úteis na prevenção primária e secundária de DCV na população em geral e têm sido consideradas eficazes na redução da inflamação, dos marcadores de DCV e mortalidade em PVHIV (CALZA et al., 2012; NUNES, 2017; UTHMAN et al., 2018; VALLEJO-VAZ et al., 2017). Por outro lado, o treinamento físico (TF) constitui uma intervenção não farmacológica efetiva no tratamento de DCV e dislipidemia e, além disso, estudos anteriores verificaram que esta intervenção reduz os efeitos colaterais da TARV, principalmente relacionado ao perfil lipídico, inflamação e capacidade física (DIRAJLAL-FARGO et al., 2016; O'BRIEN et al., 2016;2017; PEDRO et al., 2017; PEDRO et al., 2016).

Embora tenha sido demonstrado que a combinação de estatinas e TF é associada ao menor risco de mortalidade bem como melhora do perfil lipídico e inflamatório, estes resultados permanecem desconhecidos quando aplicados em PVHIV (COEN et al., 2010; KOKKINOS et al., 2013; WITTKE, 1999). Dessa forma, nosso estudo teve como objetivo investigar os efeitos da estatina e TF sobre o perfil lipídico e inflamatório, marcadores de DCV e parâmetros do ultrassom Doppler de carótidas em PVHIV com dislipidemia.

Materiais e métodos

Este foi um estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego realizado no setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do

Triângulo Mineiro em Uberaba (Brasil) entre fevereiro de 2016 e setembro de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (protocolo nº: 1.864.906/16) da Universidade Federal de Uberlândia e registrado nos Ensaio Clínicos Brasileiros (protocolo: RBR-3fvm6v). Todos os participantes que concordaram em participar da pesquisa assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Calculamos o tamanho da amostra por meio do software G*Power usando tamanho de efeito = 0.25, $\alpha=0.05$ e $\beta=0.95$. Os voluntários foram identificados por código alfanumérico e nós utilizamos randomização simples (1:1:1:1) usando o software Research Randomizer para alocar os participantes nos grupos: placebo (PL), estatina (EST), placebo + TF (PLTF) e estatina + TF (ESTTF). Tanto os voluntários quanto avaliadores foram cegados para os objetivos do estudo e procedimentos de alocação.

Crêterios de Elegibilidade

Nós recrutamos PVHIV de ambos os g neros, com idade entre 18 e 60 anos, com diagnóstico de infecção pelo HIV e uso contínuo de TARV há mais de um ano, não ser fisicamente ativo (>30 minutos por dia durante 3 dias em uma semana) nos últimos seis meses, possuir diagnóstico de dislipidemia (triglicerídeos [TG] >150 mg/dL, colesterol total [CT] >190 mg/dL, lipoproteína de baixa densidade [LDL-c] >130 mg/dL e lipoproteína de alta densidade [HDL-c] <40 mg/dL), não ter histórico de utilização de estatinas, doenças oportunistas, músculo-articulares e/ou câncer, possuir contagem de células CD4⁺ $\geq 300/\text{mm}^3$ e possuir carga viral indetectável.

Intervenções

Todos os voluntários receberam e foram orientados a ingerir uma pílula de 10 mg por dia no período matutino durante 12 semanas. As pílulas distribuídas para os grupos EST e ESTTF continham rosuvastatina cálcica enquanto nos grupos PL e PLTF possuíam substância placebo. Todas as pílulas apresentavam aspecto físico e coloração similar.

Os grupos PLTF e ESTTF realizaram 12 semanas de TF. Os participantes familiarizaram-se com os treinos durante 2 semanas (total de seis sessões) com intensidade leve a moderada antes do programa. Após este período realizaram testes para determinação de força muscular e capacidade aeróbica nos quais foram identificados as zonas iniciais para prescrição do TF. Os grupos PLTF e ESTTF realizaram um programa TF supervisionado três

vezes por semana em dias não consecutivos e usamos treinamento combinado periodizado composto por treinamento resistido (TR) e treinamento aeróbico (TA).

O TR foi periodizado de forma não-linear, constituído pelos exercícios de agachamento, supino reto, mesa flexora, puxada frontal, panturrilha sentada e desenvolvimento de ombro. Na primeira sessão de cada semana, os participantes realizaram três séries de 4 a 6 repetições máximas (RM) com um intervalo de recuperação (IR) de 180 segundos. Na segunda sessão, realizaram três séries de 15 a 20 RM com IR de 45 segundos. Na terceira sessão, realizaram três séries de 8 a 12 RM com IR de 90 segundos.

O TA foi periodizado de forma polarizada e realizado em esteira rolante. Na primeira sessão, os participantes realizaram 7 séries de 30 segundos com intensidade de 85% a 90% da frequência cardíaca de reserva (FCr) e 1 minuto de recuperação passiva. Na segunda sessão, realizaram 6 séries de 2 minutos a 70% da FCr e 1 minuto de recuperação ativa a 50% da FCr. Na terceira sessão, os participantes realizaram 25 minutos com intensidade de 60% da FCr.

As cargas de treinamento e a velocidade foram ajustadas diariamente durante todo o período de estudo afim de manter a zona de esforço estipulada. A periodização do treinamento é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1. Protocolo de treinamento físico

Exercício/Sessão	1ª Sessão ^a	2ª Sessão ^b	3ª Sessão ^c
Agachamento	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Supino Reto	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Mesa Flexora	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Puxada Frontal	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Panturrilha Sentada	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Desenv. Ombro	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Aeróbico (Intensidade)	7 x 30 seg: 1 min (85–90% FCr)	6 x 2 min: 1 min (70–50% FCr)	25 min (60% FCr)

^{a,b,c} Intervalo de recuperação; ^a180 segundos; ^b45 segundos; ^c90 segundos; RM: repetição máxima; FCr: frequência cardíaca de reserva.

Procedimentos

Primeiramente, nós entrevistamos todos os participantes para obter as características da amostra e determinar o status da atividade física. Antes e após a intervenção de 12

semanas, os participantes foram submetidos a coleta de sangue para avaliar o perfil lipídico, inflamatório e os marcadores de DCV. Além disso, realizamos um exame de ultrassom com doppler para verificar a espessura das camadas média-intimal direita (ECMID) e esquerda (ECMIE) bem como o pico velocidade sistólica (PVS), velocidade diastólica final (VDF) e taxa de cisalhamento (TC).

Questionário para caracterização da amostra

Em uma entrevista com o auxílio de uma anamnese estruturada coletamos dados sobre gênero, idade, etnia e tabagismo. Para determinação do nível de atividade física nós utilizamos o International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) versão curta em língua portuguesa (MATSUDO et al., 2001). Os dados relativos ao tempo de diagnóstica da infecção pelo HIV, tempo de utilização da TARV, contagem de células CD4⁺, CD8⁺ e outras doenças (hipertensão e diabetes) foram obtidos a partir dos prontuários médicos dos participantes.

Coleta de sangue

Amostras de sangue foram coletadas para avaliar o perfil lipídico, marcadores inflamatórios e de DCV. Os voluntários foram orientados a jejuar por 12 a 14 horas, abster-se de álcool e atividade física por 72 horas e descansar por 30 minutos antes da coleta de sangue. O sangue foi obtido por venipunctura feita na veia intermédia do cotovelo com um dispositivo a vácuo (BD Vacutainer®, Londres, Inglaterra) e tubos específicos. Após a coleta de sangue, o material foi imediatamente encaminhado para os procedimentos de análise.

Perfil Lipídico

Para determinar as concentrações de CT, TG, HDL-c e LDL-c, centrifugamos as amostras sanguíneas por 10 minutos a 3500 rpm e usamos testes colorimétricos com kits comerciais específicos (Labtest®, Brasil) e espectrofotômetro semiautomatizado (Bioplus®, Brasil).

Perfil Inflamatório

Para a determinação das concentrações de interleucina (IL) -1 β , IL-6, IL-8 e IL-10, centrifugamos as amostras de sangue a 3500 rpm por 10 min, e o soro foi imediatamente separado em três tubos Eppendorf e congelado a -80°C. Foi utilizado kit de imunoenensaio

enzimático (ELISA) (BD Biosciences[®], EUA) de acordo com as especificações do fabricante e equipamentos automatizados (FACSCalibur[®], EUA).

Marcadores de DCV

Nós centrifugamos as amostras sanguíneas por 10 minutos a 3000 rpm para avaliarmos as concentrações de proteína C-reativa (PCR) e fibrinogênio (FIBR) e utilizamos o método de eletroquimioluminescência com kits comerciais específicos (BD Biosciences[®], EUA) e equipamento automatizado (Roche[®], EUA).

Exame de ultrassom com doppler

O exame de ultrassom com doppler foi realizado com a utilização do equipamento específico (Philips iU22[®], EUA). O exame foi realizado com os voluntários em posição supina no qual foram avaliadas em múltiplas direções a artéria carótida comum direita e esquerda e as medidas foram realizadas com as melhores imagens de resolução. As espessuras das camadas média-intimal direita (ECMID) e esquerda (ECMIE) foram mensuradas 3 centímetros abaixo do bulbo carotídeo. Além disso, avaliamos o pico de velocidade sistólica (PVS), a velocidade diastólica final (VDF) e a taxa de cisalhamento (TC).

Análise Estatística

A normalidade dos dados foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk. Usamos análise de variância (ANOVA) de uma entrada para comparar as características entre os grupos. Nós utilizamos os valores de Δ (pós – pré) e realizamos análise de covariância (ANCOVA) com teste post-hoc de Bonferroni usando os valores pré-intervenção como covariável. Os valores estão expressos em média \pm desvio-padrão, intervalo de confiança (IC) de 95% [limite inferior; limite superior] e a significância estatística foi fixada em $\alpha=5\%$ para todas as análises. Utilizamos o software Statistical Package for the Social Sciences 20.0 (SPSS, EUA) para todas as análises.

Resultados

Inicialmente recrutamos 321 PVHIV sendo que, deste total, 204 não atenderam os critérios de elegibilidade. Dessa forma, 117 PVHIV foram convidadas a participar do estudo dos quais 34 não demonstraram interesse. Assim, 83 voluntários foram recrutados e aleatoriamente alocados nos grupos placebo (PL; n=21), estatina (EST; n=21), placebo + TF (PLTF; n=20) e estatina + TF (ESTTF; n=21). Nosso estudo apresentou 11 casos (13.25%) de

desistência/abandono dos quais 6 alegaram razões pessoais e 5 não quiseram justificar. O processo de alocação e divisão dos grupos está demonstrado na figura 1.

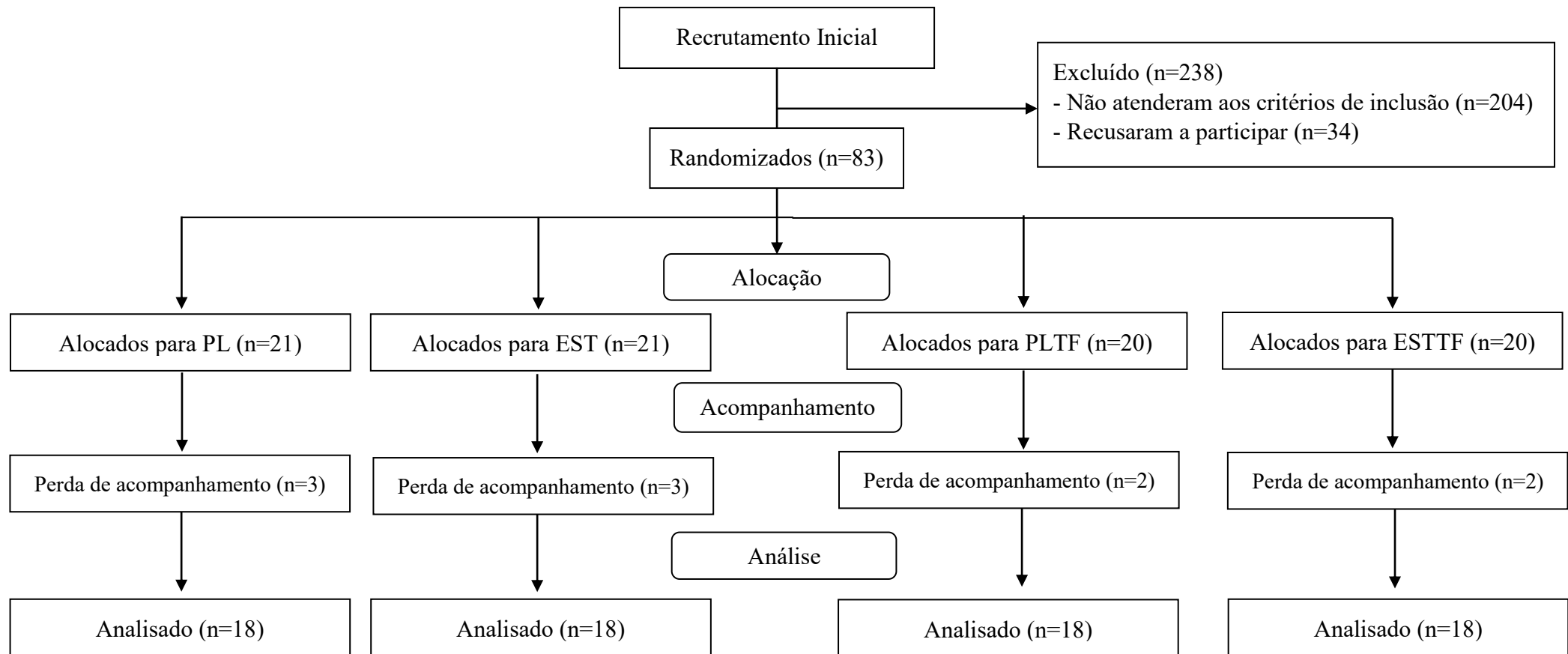


Diagrama 1. Fluxo de recrutamento, alocação, acompanhamento e análise dos voluntários.

PL: placebo; EST: estatina; PLET: placebo + treinamento físico; ESTTF: estatina + treinamento físico.

Na tabela 2 estão os dados dos participantes. De forma geral, observamos que a idade média dos voluntários era de 41.9 ± 10.4 anos sendo a maioria do gênero masculino (51.3%), de etnia branca (72.2%), sem o diagnóstico atual de hipertensão arterial (77.7%), diabetes (76.3%) e tabagismo (69.4%). O tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV era de 100.9 ± 29.2 meses, com uso de TARV há 94.3 ± 20.6 meses e contagem de célula $CD4^+$ de 492.6 ± 117.6 e $CD8^+$ 1044.6 ± 105.9 células/mm³. Não encontramos diferenças significativas para idade, tempo de infecção, tempo de uso da TARV, contagem de células $CD4^+$ e $CD8^+$ entre os grupos ($p > 0.05$).

Tabela 2. Dados dos participantes da pesquisa nos respectivos grupos.

Variável	Geral (n=72)	PL (n=18)	EST (n=18)	PLTF (n=18)	ESTTF (n=18)	p
Idade (anos)	41.9 ± 10.4	44.8 ± 10.7	43 ± 9.8	39.9 ± 10.1	40 ± 10.8	0.423
Gênero (M/F)	37/35	9/9	10/8	10/8	8/10	-
Etnia (branca/não-branca)	52/20	11/7	12/6	14/4	15/3	-
Hipertensão (sim/não)	16/56	5/13	6/12	3/15	2/16	-
Diabetes (sim/não)	17/55	6/12	5/13	4/14	2/16	-
Fumante (sim/não)	22/50	4/14	5/13	6/12	7/11	-
Tempo de diagnóstico (meses)	100.9 ± 29.2	107.2 ± 33.5	94.2 ± 31.6	100.5 ± 25.6	107.2 ± 33.5	0.630
Tempo de TARV (meses)	92.6 ± 22.5	95.1 ± 20.5	89.5 ± 18.5	91.6 ± 21.3	90.5 ± 25.1	0.548
$CD4^+$ (cels/mm ³)	490.8 ± 126.9	490.6 ± 128.8	494.4 ± 127.9	487.2 ± 122.7	490.3 ± 138.7	0.998
$CD8^+$ (cels/mm ³)	1048.2 ± 113.8	1046.5 ± 112	1056.8 ± 127.2	1046.8 ± 121.5	1042.7 ± 102.2	0.986

M: masculino; F: feminino; TARV: terapia antirretroviral; PL: placebo; EST: estatina; PLTF: placebo + treinamento físico; ESTTF: estatina + treinamento físico

Perfil lipídico

Conforme demonstrado na tabela 3, encontramos diferença significativa das variáveis do perfil lipídico dos grupos EST, PLTF e ESTTF comparado ao grupo PL ($p < 0.001$). Em relação ao CT, houve diferença significativa entre o grupo ESTTF e os grupos PLTF ($p = 0.011$) e EST ($p = 0.04$). Além disso, o grupo ESTTF apresentou maiores variações de TG comparado aos grupos EST e PLTF ($p < 0.001$). Finalmente, o grupo ESTTF foi significativamente diferente dos grupos EST e PLET em relação a redução de LDL-c e aumento de HDL-c ($p < 0.001$).

Perfil Inflamatório

Os grupos EST, PLTF e ESTTF apresentaram diferenças significativas de IL-1 β comparado ao grupo PL ($p < 0.001$). Além disso, o grupo ESTTF apresentou variação significativa de IL-1 β comparado aos grupos PLTF ($p < 0.001$) e EST ($p < 0.001$). Encontramos diferenças significativas de IL-6 dos PLTF e ESTTF comparado ao grupo PL ($p < 0.001$). Além disso, o ESTTF apresentou maiores variações de IL-6 comparado aos grupos EST e PLTF ($p < 0.001$). Em relação a IL-8 houve diferença significativa do grupo ESTTF em relação ao grupo PL ($p < 0.001$). Por fim, encontramos diferença significativa de IL-10 nos grupos PLTF e ESTTF comparados ao grupo PL ($p < 0.001$).

Marcadores de DCV

Encontramos variações significativas de PCR e FIBR dos grupos EST, PLTF e ESTTF comparado ao grupo PL ($p < 0.001$).

Exame de ultrassom com doppler

Encontramos diferenças significativas da ECMID dos grupos PLTF e ESTTF em relação ao PL ($p = 0.003$; $p = 0.002$, respectivamente) para ECMID. Além disso, encontramos variações da ECMIE dos grupos EST, PLTF e ESTTF comparado ao grupo PL ($p < 0.001$). Observamos ainda diferenças significativas dos grupos PLTF e ESTTF para o grupo EST ($p = 0.03$; $p = 0.012$, respectivamente) para ECMIE. Além disso, foi encontrado variações significativas de PVS, VDF e TC nos grupos PLTF e ESTTF comparado aos grupos PL e EST ($p < 0.001$).

Tabela 3. Perfil lipídico e inflamatório, marcadores de DCV e parâmetros de ultrassom Doppler entre os grupos após 12 semanas de intervenção.

	PL	EST	PLTF	ESTTF
	Média±DP [IC]	Média±DP [IC]	Média±DP [IC]	Média±DP [IC]
Perfil lipídico (mg/dL)				
CT (mg/dL)				
Pré	258.8±29.8 [244; 273.7]	265.6±30.2 [250.7; 280.6]	246.7±50.9 [221.4; 272]	246.9±36 [229; 264.8]
Pós	260.4±29.7 [245.6; 275.2]	230.5±28.4 [216.3; 244.6]	214.3±48.6 [190.1; 238.5]	188±38.4 [169.1; 207.3]
Δ	-0.1±2.4 [-1.3; 4.4]	-35.1±7.1 [-38.6; -31.5]*	-32.4±10.1 [-37.4; -27.3]*	-58.7±24.4 [-70.9; -46.5]*†‡
TG (mg/dL)				
Pré	254.5±34 [237.5; 271.4]	270.3±36.8 [252; 288.6]	264.9±84.6 [222.8; 307]	267.3±48 [243.4; 291.2]
Pós	254.7±34.6 [237.4; 271.9]	231.3±40.6 [211.1; 251.5]	224.4±67.3 [190.9; 257.9]	199.3±47.9 [175.4; 223.1]
Δ	1.5±5.8 [-2.8; 3.3]	-38.9±12.7 [-45.2; -32.6]*	-40.5±21.7 [-51.3; -29.6]*	-68±48.7 [-92.2; -43.7]* † ‡
LDL-c (mg/dL)				
Pré	169.1±26.8 [155.7; 182.5]	170.2±27.4 [156.6; 183.9]	165.8±49.5 [141.1; 190.4]	166.5±31.7 [150.7; 182.3]
Pós	169.5±26.8 [156.1; 182.8]	134.2±25.9 [121.3; 147.1]	137±39.7 [177.2; 156.7]	122.8±29.3 [108.2; 137.4]

Δ	0.2±6.2 [-4.1; 4.8]	-36±14 [-43; -29]*	-28.8±13.5 [-35.5; -22]*	-43.7±21.7 [-54.5; -32.8]*‡
HDL-c (mg/dL)				
Pré	38.9±6 [35.9; 41.9]	37.8±4.1 [35.7; 39.9]	36±5.1 [33.4; 38.5]	36.9±5 [34.4; 39.4]
Pós	38.7±6 [35.8; 41.6]	45.6±4.1 [43.6; 47.7]	43.1±4.1 [41; 45.2]	48.3±6.4 [45.1; 51.5]
Δ	0.3±9 [-1.3; 1]	7.8±2.2 [6.7; 8.9]*	7.1±3.2 [5.5; 8.7]*	11.3±6.3 [8.2; 14.5]*‡
Perfil Inflamatório				
IL-1 β (pg/mL)				
Pré	17±4.8 [14.6; 19.4]	17.2±5.1 [14.6; 19.7]	17.5±6.9 [14.1; 21]	17.3±2.9 [15.8; 18.7]
Pós	17±4.3 [14.8; 19.2]	13.1±3.6 [11.3; 14.9]	13.2±4.8 [10.8; 15.6]	9.3±1.8 [8.4; 10.3]
Δ	0.02±1.9 [-0.9; 0.9]	-4.02±3.4 [-5.7; -2.3]*	-4.27±2.8 [-5.6; -2.8]*	-7.95±2.6 [-9.2; -6.6]*†‡
IL-6 (pg/mL)				
Pré	8.5±3.4 [6.8; 10.2]	8.6±5 [6.1; 11.1]	8.6±3.4 [6.9; 10.3]	8.8±2.5 [7.6; 10.1]
Pós	8.6±2.9 [7.1; 10]	7.8±3.8 [5.9; 9.8]	7.7±2.7 [6.3; 9]	4.4±1.7 [3.5; 5.2]
Δ	0.03±2.5 [-1.2; 1.2]	-0.74±2.2 [-1.8; 0.3]	-0.92±1 [-1.4; -0.4]*	-4.47±2.42 [-5.6; -3.2]*†‡
IL-8 (pg/mL)				

Pré	3±2.3 [1.8; 4.2]	3±2.1 [2; 4.1]	2.8±2.1 [1.8; 3.9]	2.9±2.6 [1.6; 4.3]
Pós	2.9±2.5 [1.7; 4.2]	2.7±1.7 [1.8; 3.5]	2.4±1.8 [1.5; 3.4]	2.2±1.4 [1.5; 3]
Δ	-0.04±0.7 [-0.4; 0.3]	-0.39±0.5 [-0.6; -0.1]	-0.36±0.3 [-0.5; -0.1]	-0.71±1.46 [-1.4; 0.01]*
IL-10 (pg/mL)				
Pré	2.2±0.9 [1.6; 2.8]	2.4±2 [1.4; 3.5]	2.1±0.9 [1.6; 2.6]	2.1±1 [1.6; 2.6]
Pós	2.2±0.9 [1.7; 2.6]	2.9±1.8 [1.9; 3.8]	3±1.3 [2.4; 3.7]	2.1±0.8 [2.6; 3.5]
Δ	-0.03±0.6 [-0.3; 0.2]	0.41±0.4 [0.1; 0.6]	0.90±0.7 [0.5; 1.2]*	0.97±0.61 [0.6; 1.2]*
Marcadores de DCV				
PCR (mg/dL)				
Pré	3.1±1 [2.5; 3.6]	3±1.7 [2.1; 3.9]	3.2±1.4 [2.5; 4]	3±1.4 [2.2; 3.7]
Pós	3.1±1 [2.6; 3.6]	1.6±0.4 [1.3; 1.8]	1.8±0.7 [1.4; 2.2]	1.5±0.7 [1.1; 1.8]
Δ	0.01±0.5 [-0.2; 0.2]	-1.44±1.6 [-2.2; -0.6]*	-1.44±1.1 [-2; -0.8]*	-1.47±1 [-1.9; -0.9]*
FIBR (mg/dL)				
Pré	356.4±60 [326.5; 386.3]	384.3±43.2 [362.8; 405.8]	378±61.7 [347.2; 408.7]	382±73.8 [345.3; 418.7]
Pós	357.1±60.9 [326.8; 387.4]	335.5±48.3 [311.4; 359.6]	325.3±58.5 [296.2; 354.4]	317.2±57.2 [288.7; 345.7]

Δ	0.66±10.4 [-4.5; 5.8]	-48.83±31.4 [-64.4; -33.2]*	-52.6±25.4 [-65.3; -39.9]*	-64.7±38.8 [-84.1; -45.4]*
<hr/>				
Ultrassom Doppler				
ECMID (mm)				
Pré	0.77±0.18 [0.67; 0.86]	0.76±0.15 [0.68; 0.84]	0.77±0.19 [0.67; 0.87]	0.76±0.2 [0.66; 0.87]
Pós	0.77±0.18 [0.68; 0.86]	0.75±0.15 [0.67; 0.83]	0.76±0.18 [0.67; 0.75]	0.75±0.2 [0.65; 0.85]
Δ	0.0007±0.001 [-0.001; 0.001]	-0.0042±0.002 [0.005; -0.003]	-0.0102±0.0131 [-0.016; -0.003]*	-0.0107±0.0125 [-0.017; -0.004]*
ECMIE (mm)				
Pré	0.75±0.11 [0.69; 0.80]	0.73±0.12 [0.67; 0.79]	0.75±0.11 [0.70; 0.81]	0.76±0.11 [0.70; 0.82]
Pós	0.75±0.11 [0.69; 0.80]	0.72±0.10 [0.66; 0.78]	0.74±0.11 [0.68; 0.79]	0.75±0.11 [0.69; 0.81]
Δ	0.0002±0.002 [-0.001; 0.001]	-0.0059±0.003 [-0.007; -0.004]*	-0.0128±0.0055 [-0.015; -0.01]*†	-0.0186±0.0045 [-0.01; -0.006]*†‡
PVS (cm/s)				
Pré	64.3±3.3 [62.6; 66]	63.1±1.6 [62.3; 64]	63.5±3.1 [62; 65.1]	63.1±1 [62.3; 63.8]
Pós	64.2±3.2 [62.6; 65.8]	63.2±1.6 [62.4; 64]	66.1±2.4 [64.9; 67.3]	65.9±1.3 [65.2; 66.6]

Δ	- 0.07±0.4 [-0.3; 0.1]	0.08±0.4 [-0.1; 0.2]	2.5±1.5 [1.8; 3.3]*†	2.8±1.3 [2.1; 3.5]*†
VDF (cm/s)				
Pré	22.7±2.2 [21.6; 23.9]	21.7±1.2 [21.1; 22.3]	21.8±2.2 [20.7; 22.9]	22.2±1.1 [21.5; 22.8]
Pós	22.7±2.1 [21.6; 23.8]	21.6±1.2 [21; 22.3]	22.1±2.1 [21; 23.2]	22.7±1.1 [22.1; 23.3]
Δ	- 0.05±0.5 [-0.3; 0.1]	- 0.05±0.1 [-0.1; 0.2]	0.3±0.1 [1.8; 3.3]*†	0.5±0.3 [2.1; 3.5]*†
TC				
Pré	451.5±3.3 [449.8; 453.2]	451±6.3 [447.8; 454.1]	452.5±4.4 [450.2; 454.7]	452±2.1 [451; 453.1]
Pós	451.5±3.4 [449.8; 453.2]	450.3±6.3 [447.1; 453.4]	462.8±4.7 [460.4; 465.1]	462.8±3.3 [461.1; 464.4]
Δ	0.01±0.9 [-0.4; 0.4]	- 0.6±2.1 [-1.7; 0.3]	10.2±3.6 [8.4; 12.1]*†	10.7±3.7 [8.8; 12.5]*†

* diferença significativa comparada ao PL; † diferença significativa comparada ao EST; ‡ diferença significativa comparada ao PLTF; § diferença significativa comparada ao ESTTF; PL: placebo; EST: estatina; PLTF: placebo + treinamento físico; ESTTF: estatina + treinamento físico; DP: desvio-padrão; IC: intervalo de confiança; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; DCV: doença cardiovascular; PCR: proteína C-reativa; FIBR: fibrinogênio; IL: interleucina; ECIMD: espessura da camada média-intimal da carótida direita; ECIME: espessura da camada média-intimal da carótida esquerda; PVS: pico de velocidade sistólica; VDF: velocidade diastólica final; TC: taxa de cisalhamento.

Discussão

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar os efeitos da associação de estatina e TF em PVHIV com dislipidemia. Embora nossos resultados sugiram que uma intervenção com estatinas ou TF isoladamente tenha apresentado resultados positivos, a combinação de ambos foi mais eficiente frente às variáveis do nosso estudo.

A relação entre a infecção pelo HIV, o uso da TARV e dislipidemia está bem estabelecida. Nosso estudo confirma que a intervenção com estatinas, TF, e a associação de ambos têm um efeito positivo sobre os níveis lipídicos, confirmado pelas diferenças em relação ao grupo PL. Farmacologicamente, as estatinas inibem uma enzima (HMG-CoA redutase) que desempenha um papel fundamental na síntese do colesterol e leva a reduções nas concentrações de LDL-c e na regulação positiva dos receptores de LDL hepáticos, o que aumenta a depuração de LDL-c (SIRTORI, 2014). Dessa forma, os grupos que usaram estatinas apresentaram reduções significativas no perfil lipídico, o que confirma os resultados de outros estudos que utilizaram a rosuvastatina (ABE et al., 2015; ADAMS; SEKHON; WRIGHT, 2014). Além disso, nossos resultados também demonstram que o TF é uma intervenção não farmacológica eficaz responsável pela redução do perfil lipídico em PVHIV, independentemente do uso de estatinas, sendo que os mecanismos responsáveis por esta ação estão relacionados à ação enzimática do metabolismo lipídico, diminuição da atividade da lipase hepática e aumento da lipase lipoproteica (WANG; XU, 2017). Assim, conforme já demonstrado e confirmado pelo nosso estudo, o TF atua como intervenção antidislipidêmica em PVHIV, o que poderia acarretar em menor incidência de DCV (GARCIA et al., 2014).

Estudos anteriores investigaram a combinação de TF e estatinas. Embora tenhamos utilizado mais grupos e uma população diferente, nossos resultados vão ao encontro de outros estudos que analisaram essa combinação. Por exemplo, o estudo de Wittke et al. (1999) encontraram reduções significativas nos níveis de CT, LDL-c e TG após 3 meses de TR e tratamento com fluvastatina. Além disso, Coen et al. (2009) usaram um protocolo TF associado com 10 mg de rosuvastatina por 10 semanas em pessoas com hipercolesterolemia e encontraram achados semelhantes. É importante ressaltar que os nossos voluntários apresentavam diagnóstico de dislipidemia no início do estudo, uma vez que, os resultados propostos pela intervenção associada parecem ser mais visíveis naqueles indivíduos com maiores valores iniciais. Nossos dados corroboram com uma meta-análise na qual concluiu que a intervenção combinada é mais eficiente do que monoterapia e, foi capaz de reduzir o risco de mortalidade (GUI et al., 2017; KOKKINOS et al., 2013). Os possíveis mecanismos

envolvidos nesses benefícios poderiam ser explicados pela melhora das paredes dos vasos, função endotelial, redução do fluxo simpático e inflamação proporcionadas pela associação (DEICHMANN et al., 2015). Assim, nosso estudo demonstrou que a combinação de TF e estatina é uma ferramenta eficaz para melhorar o perfil lipídico em PVHIV com dislipidemia quando comparado às intervenções isoladas.

PVHIV apresentam inflamação crônica de baixo grau caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e níveis reduzidos de citocinas anti-inflamatórias, o que promove um ambiente favorável para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas (ANDERSEN, 2016). Nossos resultados confirmam um efeito positivo das estatinas e TF de forma isolada ou associada, sobre os níveis de citocinas após a intervenção. Estudos anteriores demonstraram que as estatinas possuem efeito pleiotrópico que inclui uma redução dose-dependente em marcadores pró-inflamatórios (JAIN; RIDKER, 2005; VAN DER MEIJ et al., 2013). Além disso, encontramos que o TF reduziu a inflamação. Os mecanismos pelos quais o TF é proposto como agente anti-inflamatório tange sobre a liberação de miocinas durante a contração muscular, redução do tamanho do tecido adiposo e expressão reduzida dos receptores do tipo Toll nos monócitos e macrófagos (FISCHER, 2006; KELLER et al., 2005; MECKEL et al., 2009; STEENSBERG et al., 2003; VAN HALL et al., 2003). Dessa forma nosso estudo demonstra que, independentemente do uso de estatina, o TF proporciona melhora o perfil inflamatório evidenciando que esta intervenção deve ser encorajada em PVHIV, conforme já demonstrado em PVHIV (PEDRO et al., 2017; ZANETTI et al., 2016). Além disso, observamos que somente os grupos que realizaram TF apresentaram aumento de IL-10 demonstrando novamente, a ação anti-inflamatória do TF. Por fim, verificamos que a associação de TF e estatina reduziu as concentrações de IL-1b e IL-6 os quais podem reduzir a incidência de DCV nesta população. Dessa forma, recomendamos fortemente essas intervenções para a redução do perfil inflamatório das PVHIV e, conseqüentemente, redução das doenças cardiometabólicas promovidas por essa condição.

Diversos estudos observaram que PVHIV apresentam níveis mais elevados de marcadores de DCV (BAKER et al., 2010; NEUHAUS et al., 2010; TRIANT; MEIGS; GRINSPOON, 2009). Nesse sentido, a PCR é uma proteína de fase aguda e está relacionada ao desenvolvimento e risco de mortalidade por DCV isquêmica em PVHIV (DE LUCA et al., 2013; NEUHAUS et al., 2010). Nossos resultados confirmam o fato de que, tanto estatinas quanto TF, reduzem independentemente os níveis de PCR. Os mecanismos responsáveis pela redução da PCR induzida pela estatina permanecem incertos, mas análises genéticas

indicaram que vias independentes da redução de LDL-c mediado pela estatina e a redução geral da inflamação poderiam produzir esse efeito (CHU et al., 2012). Além disso, nosso estudo verificou que o TF isoladamente ou em combinação com o uso de estatina proporcionou diminuições da PCR. Embora não seja totalmente elucidado, os possíveis mecanismos estão relacionados à redução geral da inflamação e melhora da composição corporal (COEN et al., 2010). Além disso, o FIBR está envolvido na cascata de coagulação, agregação plaquetária, aterosclerose, uso de TARV e que, o aumento de 100 mg/dL deste marcador, foi associado a uma taxa de risco de 2.42 para doença coronariana (DANISH et al., 2005; MADDEN et al., 2008). Assim, podemos inferir que a intervenção com estatina, TF ou a combinação de ambos pode reduzir os marcadores de DCV podendo ocasionar diminuição de eventos cardiovasculares nesta população.

Encontramos diferença significativa para a ECIMD e ECIME. Foi demonstrado em um estudo brasileiro que a prevalência de aterosclerose carotídea foi maior em PVHIV do que em indivíduos não infectados e foi associada a fatores de risco clássicos, inclusive o sedentarismo e dislipidemia (SALMAZO et al., 2018). Tem sido proposto que as estatinas inibem e podem até regredir o processo de aterosclerose e isso pode ser explicado, principalmente, pela melhora do perfil lipídico (CALZA et al., 2013; RICCIONI, 2009; RICCIONI et al., 2008). Por outro lado, o TF pode retardar a progressão da placa aterosclerótica por meio de mudanças na atividade antioxidante, estresse endotelial de cisalhamento, processos inflamatórios, atividade do sistema nervoso simpático e tônus vascular (KIM et al., 2006; WILDMAN et al., 2004). Assim, a combinação de estatina e TF deve ser encorajado em PVHIV devido ao fato de que as alterações cardiovasculares causadas tanto pelo HIV quanto pelo uso da TARV aceleram o processo aterosclerótico, o que pode desencadear as DCV isquêmicas (ALBUQUERQUE et al., 2013; BITTENCOURT; PEIXOTO, 2015).

Nossos resultados mostram que a TF melhorou a VPS, VDF e a TC. Sabe-se que PVHIV possuem anormalidades diastólicas e sistólicas em repouso em comparação com controles soronegativos (SCHUSTER et al., 2008). Além disso, tem sido reportado que a VPS e VDF reduzidos são preditivos e associados ao desenvolvimento de aterosclerose e eventos cardiovasculares futuros (CHUANG et al., 2016; MALIK et al., 2012). Embora estudos envolvendo TF e PVHIV permaneçam escassos, essas melhorias já foram vistas em outras populações (PARK, 2016; PARK; KWON; PARK, 2017). Os principais mecanismos relacionados a esses benefícios ainda não estão claros, mas melhorias no débito cardíaco,

volume sistólico e fração de ejeção podem ser possíveis explicações (ALVES et al., 2012). Dessa forma, o TF proporciona melhora destas variáveis, o que poderia reduzir eventos cardiovasculares futuros nesta população.

Limitações

Existem algumas limitações em relação ao nosso estudo. Nós não controlamos a dieta dos participantes, o que poderia ter interferido diretamente nos resultados. Tivemos um curto período de acompanhamento (3 meses) em relação a outros estudos, o que poderia potencializar os nossos resultados. Mesmo com essas limitações, encontramos resultados benéficos com a combinação entre estatina e TF.

Conclusão

Concluimos que a intervenção combinada de TF e estatina é uma ferramenta útil para PVHIV com dislipidemia, principalmente relacionado à melhora do perfil lipídico e inflamatório, dos marcadores de DCV e dos parâmetros do ultrassom Doppler.

Referências

- ABE, M. et al. A Trial of Pitavastatin Versus Rosuvastatin for Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *J Atheroscler Thromb*, v. 22, n. 12, p. 1235-47, 2015.
<https://doi.org/10.5551/jat.29264>
- ADAMS, S. P.; SEKHON, S. S.; WRIGHT, J. M. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*, n. 11, p. CD010254, 2014.
- ALBUQUERQUE, V. M. et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients under and over 40 years: a case-control study. *BMC Infect Dis*, v. 13, p. 274, 2013.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-274>
- ANDERSEN, O. A characterisation of low-grade inflammation and metabolic complications in HIV-infected patients. *Dan Med J*, v. 63, n. 10, 2016.
- BAKER, J. et al. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect Dis*, v. 201, n. 2, p. 285-92, 2010.
<https://doi.org/10.1086/649560>
- BITTENCOURT, M. S.; PEIXOTO, D. Atherosclerosis in HIV patients: a different disease or more of the same? *Atherosclerosis*, v. 240, n. 2, p. 333-4, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.037>

CALZA, L. et al. Two-year treatment with rosuvastatin reduces carotid intima-media thickness in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy with asymptomatic atherosclerosis and moderate cardiovascular risk. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 29, n. 3, p. 547-56, 2013.

<https://doi.org/10.1089/aid.2012.0015>

CALZA, L. et al. Statin therapy decreases serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in HIV-infected patients treated with ritonavir-boosted protease inhibitors. *HIV Clin Trials*, v. 13, n. 3, p. 153-61, 2012.

<https://doi.org/10.1310/hct1303-153>

CHU, A. Y. et al. Pharmacogenetic determinants of statin-induced reductions in C-reactive protein. *Circ Cardiovasc Genet*, v. 5, n. 1, p. 58-65, 2012.

<https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.961847>

CHUANG, S. Y. et al. Common carotid artery end-diastolic velocity is independently associated with future cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol*, v. 23, n. 2, p. 116-24, 2016.

<https://doi.org/10.1177/2047487315571888>

COEN, P. M. et al. Adding exercise training to rosuvastatin treatment: influence on serum lipids and biomarkers of muscle and liver damage. *Metabolism*, v. 58, n. 7, p. 1030-8, 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.03.006>

_____. Adding exercise to rosuvastatin treatment: influence on C-reactive protein, monocyte toll-like receptor 4 expression, and inflammatory monocyte (CD14+CD16+) population. *Metabolism*, v. 59, n. 12, p. 1775-83, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.05.002>

DANISH, J. et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*, v. 294, n. 14, p. 1799-809, 2005.

<https://doi.org/10.1001/jama.294.14.1799>

DE LUCA, A. et al. The association of high-sensitivity c-reactive protein and other biomarkers with cardiovascular disease in patients treated for HIV: a nested case-control study. *BMC Infect Dis*, v. 13, p. 414, 2013.

<https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-414>

DEICHMANN, R. E. et al. The Interaction Between Statins and Exercise: Mechanisms and Strategies to Counter the Musculoskeletal Side Effects of This Combination Therapy. *Ochsner J*, v. 15, n. 4, p. 429-37, 2015.

DIRAJLAL-FARGO, S. et al. The effect of physical activity on cardiometabolic health and inflammation in treated HIV infection. *Antivir Ther*, v. 21, n. 3, p. 237-45, 2016.

<https://doi.org/10.3851/IMP2998>

DUNCAN, A. D.; GOFF, L. M.; PETERS, B. S. Type 2 diabetes prevalence and its risk

factors in HIV: A cross-sectional study. PLoS One, v. 13, n. 3, p. e0194199, 2018.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194199>

FEINSTEIN, M. J. et al. Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the United States: 1999 to 2013. Am J Cardiol, v. 117, n. 2, p. 214-20, 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.030>

FISCHER, C. P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? Exerc Immunol Rev, v. 12, p. 6-33, 2006.

GARCIA, A. et al. Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. J Sports Sci, v. 32, n. 8, p. 785-92, 2014.
<https://doi.org/10.1080/02640414.2013.858177>

GELPI, M. et al. Higher Risk of Abdominal Obesity, Elevated LDL Cholesterol and Hypertriglyceridemia, but not of Hypertension, in People Living with HIV: Results from the Copenhagen Comorbidity in HIV Infection (COCOMO) Study. Clin Infect Dis, 2018.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciy146>

GUI, Y. J. et al. Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol, v. 24, n. 9, p. 907-916, 2017.
<https://doi.org/10.1177/2047487317691874>

JAIN, M. K.; RIDKER, P. M. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. Nat Rev Drug Discov, v. 4, n. 12, p. 977-87, 2005.
<https://doi.org/10.1038/nrd1901>

KELLER, C. et al. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. J Appl Physiol (1985), v. 99, n. 6, p. 2075-9, 2005.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00590.2005>

KIM, S. H. et al. Effects of lifestyle modification on metabolic parameters and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism, v. 55, n. 8, p. 1053-9, 2006.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.03.017>

KOKKINOS, P. F. et al. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. Lancet, v. 381, n. 9864, p. 394-9, 2013.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61426-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61426-3)

MADDEN, E. et al. Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection. AIDS, v. 22, n. 6, p. 707-15, 2008.
<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f560d9>

MALIK, J. et al. Common carotid wall shear stress and carotid atherosclerosis in end-stage renal disease patients. *Physiol Res*, v. 61, n. 4, p. 355-61, 2012.

MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev. bras. ativ. fís. saúde*, p. 05-18, 2001.

MECKEL, Y. et al. The effect of a brief sprint interval exercise on growth factors and inflammatory mediators. *J Strength Cond Res*, v. 23, n. 1, p. 225-30, 2009.
<https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181876a9a>

NEUHAUS, J. et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*, v. 201, n. 12, p. 1788-95, 2010.
<https://doi.org/10.1086/652749>

NUNES, J. P. Statins in primary prevention: impact on mortality. A meta-analysis study. *Minerva Cardioangiol*, v. 65, n. 5, p. 531-538, 2017.

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 Infect Dis*, v. 16, p. 182, 2016.
<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1478-2>

_____. Effectiveness of Progressive Resistive Exercise (PRE) in the context of HIV: systematic review and meta-analysis using the Cochrane Collaboration protocol. *BMC Infect Dis*, v. 17, n. 1, p. 268, 2017.
<https://doi.org/10.1186/s12879-017-2342-8>

PARK, J. Effects of 24-week resistance exercise training on carotid peak systolic and end diastolic flow velocity in healthy older adults. *J Phys Ther Sci*, v. 28, n. 10, p. 2793-2797, 2016.
<https://doi.org/10.1589/jpts.28.2793>

PARK, J.; KWON, Y.; PARK, H. Effects of 24-Week Aerobic and Resistance Training on Carotid Artery Intima-Media Thickness and Flow Velocity in Elderly Women with Sarcopenic Obesity. *J Atheroscler Thromb*, v. 24, n. 11, p. 1117-1124, 2017.
<https://doi.org/10.5551/jat.39065>

PEDRO, R. E. et al. Exercise improves cytokine profile in HIV-infected people: A randomized clinical trial. *Cytokine*, v. 99, p. 18-23, 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.019>

PEDRO, R. E. et al. Effects of 16 Weeks of Concurrent Training on Resting Heart Rate Variability and Cardiorespiratory Fitness in People Living With HIV/AIDS Using Antiretroviral Therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Strength Cond Res*, v. 30, n. 12, p. 3494-3502, 2016.
<https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001454>

RICCIONI, G. Statins and carotid intima-media thickness reduction: an up-to-date review. *Curr Med Chem*, v. 16, n. 14, p. 1799-805, 2009.

<https://doi.org/10.2174/092986709788186183>

RICCIONI, G. et al. Rosuvastatin reduces intima-media thickness in hypercholesterolemic subjects with asymptomatic carotid artery disease: the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease in Manfredonia (ACADIM) Study. *Expert Opin Pharmacother*, v. 9, n. 14, p. 2403-8, 2008.

<https://doi.org/10.1517/14656566.9.14.2403>

SALMAZO, P. S. et al. Frequency of Subclinical Atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected Patients. *Arq Bras Cardiol*, 2018.

<https://doi.org/10.5935/abc.20180058>

SIRTORI, C. R. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*, v. 88, p. 3-11, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002>

STEENSBERG, A. et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 285, n. 2, p. E433-7, 2003.

<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00074.2003>

TRIAANT, V. A.; MEIGS, J. B.; GRINSPOON, S. K. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 51, n. 3, p. 268-73, 2009.

<https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181a9992c>

UTHMAN, O. A. et al. Statin use and all-cause mortality in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, v. 18, n. 1, p. 258, 2018.

<https://doi.org/10.1186/s12879-018-3162-1>

UYSAL, S. et al. [Dyslipidemia and cardiovascular risk assessment in HIV-positive patients]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, v. 45, n. 2, p. 145-152, 2017.

VALLEJO-VAZ, A. J. et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men With Primary Elevations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses From the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-Year Randomized Trial and 20-Year Observational Follow-Up. *Circulation*, v. 136, n. 20, p. 1878-1891, 2017.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027966>

VAN DER MEIJ, E. et al. A clinical evaluation of statin pleiotropy: statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation. *PLoS One*, v. 8, n. 1, p. e53882, 2013.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053882>

VAN HALL, G. et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 88, n. 7, p. 3005-10, 2003.

<https://doi.org/10.1210/jc.2002-021687>

WANG, Y.; XU, D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis*, v. 16, n. 1, p. 132, 2017.

<https://doi.org/10.1186/s12944-017-0515-5>

WILDMAN, R. P. et al. A dietary and exercise intervention slows menopause-associated progression of subclinical atherosclerosis as measured by intima-media thickness of the carotid arteries. *J Am Coll Cardiol*, v. 44, n. 3, p. 579-85, 2004.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.078>

WITTKE, R. Effect of fluvastatin in combination with moderate endurance training on parameters of lipid metabolism. *Sports Med*, v. 27, n. 5, p. 329-35, 1999.

<https://doi.org/10.2165/00007256-199927050-00004>

ZANETTI, H. R. et al. Non-linear resistance training reduces inflammatory biomarkers in persons living with HIV: A randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci*, v. 16, n. 8, p. 1232-9, 2016.

<https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1167962>

4.2. Artigo 2

O treinamento físico combinado periodizado desempenha papel protetor contra os efeitos colaterais da estatina em pessoas vivendo com HIV com dislipidemia: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado

Resumo

Introdução: O uso de estatina está associado a efeitos colaterais vinculados ao sistema musculoesquelético e ao metabolismo da glicose. Dessa forma, o treinamento físico (TF) possui função de contrabalancear tais efeitos colaterais. **Objetivo:** Avaliar os efeitos de TF e estatinas em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) com dislipidemia. **Métodos:** Trata-se de um estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado realizado entre fevereiro de 2016 e setembro de 2016 com PVHIV de ambos os sexos, sedentárias e dislipidêmicas. Nós aleatoriamente alocamos 83 participantes em quatro grupos: placebo (PL; n=21), estatina (EST; n=21), placebo + TF (PLTF; n=20) e EST + TF (ESTTF; n=21). Participantes receberam e foram orientados a ingerir uma pílula por dia, sendo que nos grupos EST e ESTTF continham 10 mg de rosuvastatina cálcia enquanto nos grupos PL e PLTF continha 10 mg de placebo. Os grupos PLTF e ESTTF realizaram TF combinado periodizado três vezes por semana em dias não consecutivos. Antes e após 12 semanas foram avaliados o perfil hemodinâmico, metabólico, inflamatório, imune, antropométrico, capacidades físicas e parâmetros do ultrassom com doppler de carótidas. Nós utilizamos os valores de Δ (pós – pré) e realizamos análise de covariância (ANCOVA) com teste post-hoc de Bonferroni usando os valores pré-intervenção como covariável. **Resultados:** Encontramos diferenças significativas da pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, glicose de jejum, hemoglobina glicada, HOMA-IR, insulina, creatinquinase, lactato, massa muscular, massa gorda, percentual de gordura, adiponectina, células CD4⁺, CD8⁺, força muscular e consumo máximo de oxigênio nos grupos PLTF e ESTTF em comparação com os grupos PL e EST (p<0.05). **Conclusão:** O TF, independentemente do uso de estatina, promoveu melhoras no perfil hemodinâmico, metabólico, inflamatório, imune, antropométrico e capacidades físicas.

Palavras-chave: HIV, inibidor de HMG-coenzima A redutase, exercício físico, citocinas, glicose, creatinquinase.

Introdução

Desde a introdução da terapia antirretroviral (TARV) as pessoas vivendo com HIV (PVHIV) apresentaram melhora da qualidade e expectativa de vida e, atualmente, a doença é considerada uma condição crônica (DEEKS; LEWIN; HAVLIR, 2013). Apesar dessa evolução, o uso da TARV está relacionada a distúrbios metabólicos e morfológicos, o que contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) (FEINSTEIN et al., 2015). Dessa forma, intervenções com o intuito de reverter essa situação tornam-se necessárias.

Por um lado, a estatina é o medicamento mais prescrito para a dislipidemia sendo capaz de prevenir e reduzir eventos cardiovasculares em PVHIV (UTHMAN et al., 2018). Apesar destes benefícios o uso tem sido relacionado ao aumento do risco de desenvolvimento de diabetes bem como alterações musculoesqueléticas (CASULA et al., 2017; LICHTENSTEIN et al., 2015; THOMPSON et al., 2016; YOON et al., 2016). Por outro lado, o treinamento físico (TF) apresenta propriedades antidislipidêmicas capaz de reduzir as doenças crônico-degenerativas e morbimortalidade por DCV, além de desempenhar papel importante no controle dos efeitos colaterais da TARV, melhorar o condicionamento cardiorrespiratório, força muscular e composição corporal em PVHIV, bem como ser um fator protetor contra os efeitos do uso de estatina (BOUITBIR et al., 2012; COEN et al., 2009).

Embora a associação de estatina e TF seja eficaz e reduza o risco de mortalidade por todas as causas, alguns estudos relataram uma possível interferência da estatina nas adaptações ou desempenho do TF (BAHLS et al., 2017; KOKKINOS et al., 2013; MIKUS et al., 2013). Embora estudos anteriores tenham investigado os resultados desta associação, ainda permanecem incertos tais efeitos em PVHIV. Dessa forma, nosso estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da combinação do TF combinado periodizado e estatina sobre perfil hemodinâmico, metabólico, inflamatório, imune, antropométrico e capacidades físicas em PVHIV com dislipidemia.

Materiais e métodos

Este foi um estudo clínico randomizado, controlado e duplo-cego realizado no setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em Uberaba (Brasil) entre fevereiro de 2016 e setembro de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (protocolo nº: 1.864.906/16) da Universidade Federal de Uberlândia e registrado nos Ensaios Clínicos

Brasileiros (protocolo: RBR-3fvm6v). Todos os participantes que concordaram em participar da pesquisa assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Calculamos o tamanho da amostra por meio do software G*Power usando tamanho de efeito = 0.25, $\alpha=0.05$ e $\beta=0.95$. Os voluntários foram identificados por código alfanumérico e nós utilizamos randomização simples (1:1:1:1) usando o software Research Randomizer para alocar os participantes nos grupos: placebo (PL), estatina (EST), placebo + TF (PLTF) e estatina + TF (ESTTF). Tanto os voluntários quanto avaliadores foram cegados para os objetivos do estudo e procedimentos de alocação.

Critérios de Elegibilidade

Nós recrutamos PVHIV de ambos os gêneros, com idade entre 18 e 60 anos, com diagnóstico de infecção pelo HIV e uso contínuo de TARV há mais de um ano, não ser fisicamente ativo (>30 minutos por dia durante 3 dias em uma semana) nos últimos seis meses, possuir diagnóstico de dislipidemia (triglicerídeos [TG] >150 mg/dL, colesterol total [CT] >190 mg/dL, lipoproteína de baixa densidade [LDL-c] >130 mg/dL e lipoproteína de alta densidade [HDL-c] <40 mg/dL), não ter histórico de utilização de estatinas, doenças oportunistas, músculo-articulares e/ou câncer, possuir contagem de células CD4⁺ $\geq 300/\text{mm}^3$ e possuir carga viral indetectável.

Intervenções

Todos os voluntários receberam e foram orientados a ingerir uma pílula de 10 mg por dia no período matutino durante 12 semanas. As pílulas distribuídas para os grupos EST e ESTTF continham rosuvastatina cálcica enquanto nos grupos PL e PLTF possuíam substância placebo. Todas as pílulas apresentavam aspecto físico e coloração similar.

Os grupos PLTF e ESTTF realizaram 12 semanas de TF. Os participantes familiarizaram-se com os treinos durante 2 semanas (total de seis sessões) com intensidade leve a moderada antes do programa. Após este período realizaram testes para determinação de força muscular e capacidade aeróbica nos quais foram identificados as zonas iniciais para prescrição do TF. Os grupos PLTF e ESTTF realizaram um programa TF supervisionado três vezes por semana em dias não consecutivos e usamos treinamento combinado periodizado composto por treinamento resistido (TR) e treinamento aeróbico (TA).

O TR foi periodizado de forma não-linear, constituído pelos exercícios de agachamento, supino reto, mesa flexora, puxada frontal, panturrilha sentada e

desenvolvimento de ombro. Na primeira sessão de cada semana, os participantes realizaram três séries de 4 a 6 repetições máximas (RM) com um intervalo de recuperação (IR) de 180 segundos. Na segunda sessão, realizaram três séries de 15 a 20 RM com IR de 45 segundos. Na terceira sessão, realizaram três séries de 8 a 12 RM com IR de 90 segundos.

O TA foi periodizado de forma polarizada e realizado em esteira rolante. Na primeira sessão, os participantes realizaram 7 séries de 30 segundos com intensidade de 85% a 90% da frequência cardíaca de reserva (FCr) e 1 minuto de recuperação passiva. Na segunda sessão, realizaram 6 séries de 2 minutos a 70% da FCr e 1 minuto de recuperação ativa a 50% da FCr. Na terceira sessão, os participantes realizaram 25 minutos com intensidade de 60% da FCr.

As cargas de treinamento e a velocidade foram ajustadas diariamente durante todo o período de estudo afim de manter a zona de esforço estipulada. A periodização do treinamento é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1. Protocolo de treinamento físico

Exercício/Sessão	1ª Sessão ^a	2ª Sessão ^b	3ª Sessão ^c
Agachamento	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Supino Reto	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Mesa Flexora	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Puxada Frontal	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Panturrilha Sentada	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Desenv. Ombro	3 x 4–6 RM	3 x 15–20 RM	3 x 8–12 RM
Aeróbico (Intensidade)	7 x 30 seg: 1 min (85–90% FCr)	6 x 2 min: 1 min (70–50% FCr)	25 min (60% FCr)

^{a,b,c} Intervalo de recuperação; ^a180 segundos; ^b45 segundos; ^c90 segundos; RM: repetição máxima; FCr: frequência cardíaca de reserva.

Procedimentos

Primeiramente, nós entrevistamos todos os participantes para obter as características da amostra e determinar o status da atividade física. Antes e após a intervenção de 12 semanas, os participantes foram submetidos a avaliação do perfil hemodinâmico, coleta de sangue e, posteriormente, realizamos avaliações antropométricas, força muscular e capacidade cardiorrespiratória. Ambos os voluntários e avaliadores foram cegados para o objetivo do estudo e procedimentos de alocação.

Questionário para caracterização da amostra

Em uma entrevista com o auxílio de uma anamnese estruturada coletamos dados sobre gênero, idade, etnia e tabagismo. Para determinação do nível de atividade física nós utilizamos o International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) versão curta em língua portuguesa (MATSUDO et al., 2001). Os dados relativos ao tempo de infecção pelo HIV, tempo de utilização da TARV, contagem de células CD4⁺, CD8⁺ e outras doenças (hipertensão e diabetes) foram obtidos a partir dos prontuários médicos dos participantes.

Perfil hemodinâmico

Para verificar a pressão arterial em repouso, todos os participantes permaneceram em repouso e sentados dentro de uma sala com temperatura ambiente (~25°C) por 10 minutos. Utilizamos o método auscultatório com esfigmomanômetro (BD[®], Brasil) e estetoscópio (Littman[®], EUA) para aferir a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). A frequência cardíaca (FC) de repouso foi avaliada por meio de um monitor de cardíaco (POLAR[®], Finlândia).

Coleta de sangue

Amostras de sangue foram coletadas para avaliar o perfil bioquímico, inflamatório e imune. Os participantes foram instruídos a jejuar por 12 a 14 horas, abster-se do consumo de álcool e atividade física por 72 horas, e descansar por 30 minutos, antes da coleta de dados. O sangue foi obtido por venipuntura feita na veia intermédica do cotovelo com um dispositivo a vácuo (BD Vacutainer[®], Inglaterra) e tubos específicos. Após a coleta de sangue, o material foi imediatamente encaminhado para os procedimentos de análise.

Perfil metabólico

As amostras de sangue foram centrifugadas por 10 min a 3500 rpm. Os níveis de glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada (HbA1c), insulina de jejum (INS), creatina quinase (CK) e lactato (LACT) foram analisados por colorimetria com kits comerciais específicos (BD[®], EUA) e equipamento automatizada (CIBA[®], Corning 550 Express Analyzer, EUA). Além disso, determinamos a resistência à insulina por meio de uma avaliação do modelo homeostático de resistência à insulina (HOMA-IR) usando os valores de FG e INS (MATTHEWS et al., 1985).

Perfil Inflamatório

Para a determinação dos níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e adiponectina, as amostras de sangue foram centrifugadas a 3500 rpm por 10 min, e o soro foi imediatamente separado em três tubos eppendorf e congelado a -80°C. Usamos o ensaio imunoensaio enzimático de acordo com as especificações comerciais do kit (BD® Biosciences, EUA) e equipamentos automatizados (FACSCalibur®, EUA).

Perfil Imune

As amostras de sangue foram centrifugadas a 3400 rpm durante 7 minutos para separar o soro dos restantes componentes para determinar a contagem de células CD4⁺ e CD8⁺ e a carga viral. O soro foi analisado por citometria de fluxo com equipamento automatizado (FACSCalibur®, EUA) com o método multi-teste.

Perfil antropométrico

Medimos a massa corporal (MC) por meio de balança mecânica com estadiômetro acoplado, com capacidade máxima de 150 kg, sensibilidade de 100 gramas e precisão de 0,1 centímetros (Filizola®, Brasil). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como massa corporal(kg)/estatura²(m). A massa muscular (MM), a massa gorda corporal (MG) e o percentual de gordura corporal (%GC) foram estimados por análise de bioimpedância tetrapolar, de acordo com as instruções do fabricante (Byodynamics® 310e, EUA).

Força muscular

Avaliamos a força muscular pelo teste de uma repetição máxima (1RM). Os participantes realizaram um aquecimento com carga leve a moderada e descansaram por 3 a 5 minutos. Os testes foram realizados com três a cinco tentativas com intervalo de descanso de 3 a 5 minutos entre as tentativas e todos os procedimentos foram realizados conforme metodologia anteriormente descrita (RITTI-DIAS et al., 2011). Dois testes foram realizados por dia, um para a parte inferior e outro para a parte superior do corpo.

Aptidão cardiorrespiratória

Avaliamos a capacidade cardiorrespiratória utilizando um protocolo de Bruce modificado. O protocolo é composto por seis etapas. Cada etapa durou 3 minutos, com velocidade de 2,7 km/h nas três primeiras etapas e 4,0 km/h, 5,5 km/h e 6,8 km/h na terceira,

quarta e quinta etapas, respectivamente. A inclinação da esteira também mudou em cada estágio subsequente, o qual iniciou com 0% e depois aumentou para 5% e 10% no segundo e terceiro estágios, respectivamente, com um aumento de 2% nos estágios seguintes. Em cada mudança de estágio, foi utilizada a escala de percepção subjetiva de esforço (ESE) de Borg. O teste foi realizado até o esgotamento dos participantes e o consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$) foi considerado referente ao estágio em que o teste foi interrompido. O cálculo do $VO_{2\text{máx}}$ foi realizado conforme demonstrado (HAND et al., 2008).

Análise Estatística

A normalidade dos dados foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk. Usamos análise de variância (ANOVA) de uma entrada para comparar as características entre os grupos. Nós utilizamos os valores de Δ (pós – pré) e realizamos análise de covariância (ANCOVA) com teste post-hoc de Bonferroni usando os valores pré-intervenção como covariável. Os valores estão expressos em média \pm desvio-padrão, intervalo de confiança (IC) de 95% [limite inferior; limite superior] e a significância estatística foi fixada em $\alpha=5\%$ para todas as análises. Utilizamos o software Statistical Package for the Social Sciences 20.0 (SPSS, EUA) para todas as análises.

Resultados

Inicialmente recrutamos 321 PVHIV sendo que, deste total, 204 não atenderam os critérios de elegibilidade. Dessa forma, 117 PVHIV foram convidadas a participar do estudo dos quais 34 não demonstraram interesse. Assim, 83 voluntários foram recrutados e aleatoriamente alocados nos grupos placebo (PL; n=21), estatina (EST; n=21), placebo + TF (PLTF; n=20) e estatina + TF (ESTTF; n=21). Nosso estudo apresentou 11 casos (13.25%) de desistência/abandono dos quais 6 alegaram razões pessoais e 5 não quiseram justificar. O processo de alocação e divisão dos grupos está demonstrado na figura 1.

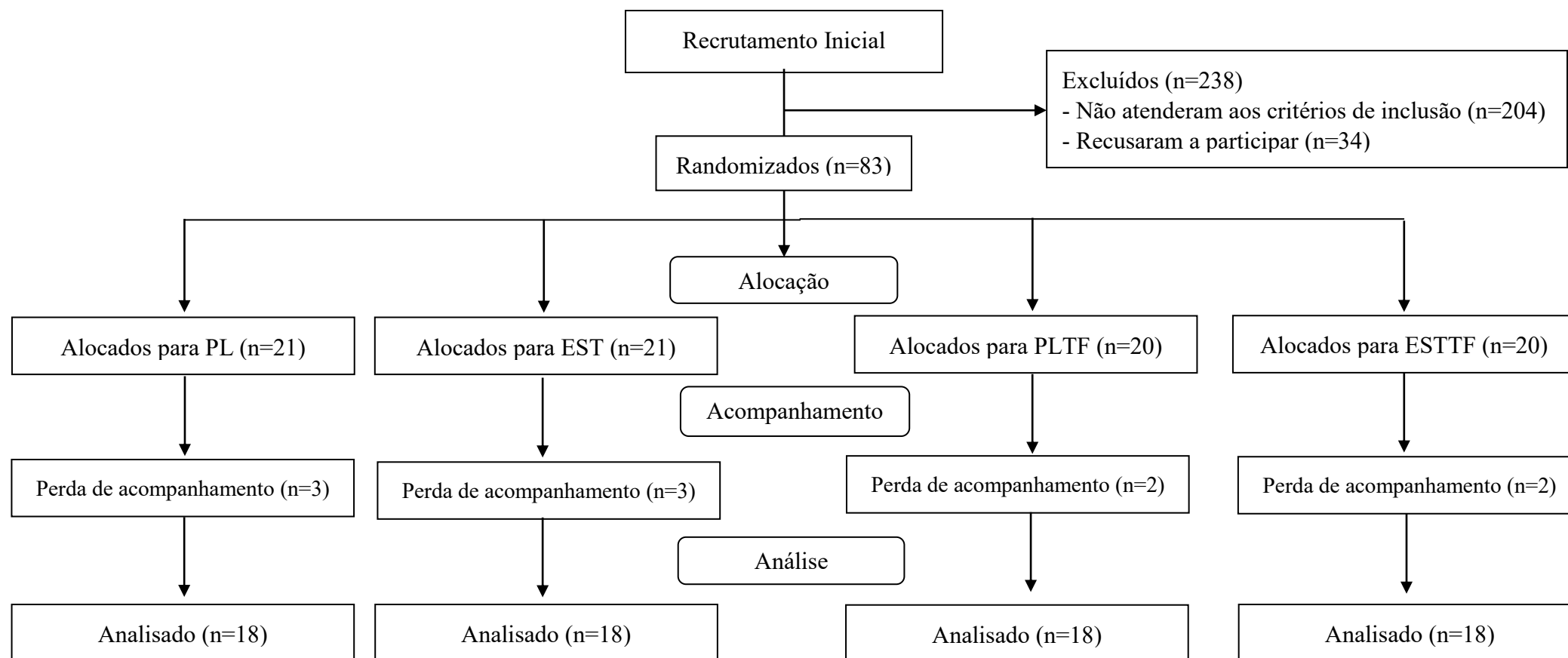


Diagrama 2. Diagrama de fluxo de recrutamento, alocação, acompanhamento e análise dos voluntários.
 PL: placebo; EST: estatina; PLET: placebo + treinamento físico; ESTTF: estatina + treinamento físico

Na tabela 2 estão os dados dos participantes. De forma geral, observamos que a idade média dos voluntários era de 41.9 ± 10.4 anos sendo a maioria do gênero masculino (51.3%), de etnia branca (72.2%), sem o diagnóstico atual de hipertensão arterial (77.7%), diabetes (76.3%) e tabagismo (69.4%). O tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV era de 100.9 ± 29.2 meses, com uso de TARV há 94.3 ± 20.6 meses e contagem de célula $CD4^+$ de 492.6 ± 117.6 e $CD8^+$ 1044.6 ± 105.9 células/mm³. Não encontramos diferenças significativas para idade, tempo de infecção, tempo de uso da TARV, contagem de células $CD4^+$ e $CD8^+$ entre os grupos ($p > 0.05$).

Tabela 2. Dados dos participantes da pesquisa nos respectivos grupos.

Variável	Geral (n=72)	PL (n=18)	EST (n=18)	PLTF (n=18)	ESTTF (n=18)	p
Idade (anos)	41.9 ± 10.4	44.8 ± 10.7	43 ± 9.8	39.9 ± 10.1	40 ± 10.8	0.423
Gênero (M/F)	37/35	9/9	10/8	10/8	8/10	-
Etnia (branca/não-branca)	52/20	11/7	12/6	14/4	15/3	-
Hipertensão (sim/não)	16/56	5/13	6/12	3/15	2/16	-
Diabetes (sim/não)	17/55	6/12	5/13	4/14	2/16	-
Fumante (sim/não)	22/50	4/14	5/13	6/12	7/11	-
Tempo de diagnóstico (meses)	100.9 ± 29.2	107.2 ± 33.5	94.2 ± 31.6	100.5 ± 25.6	107.2 ± 33.5	0.630
Tempo de TARV (meses)	92.6 ± 22.5	95.1 ± 20.5	89.5 ± 18.5	91.6 ± 21.3	90.5 ± 25.1	0.548
$CD4^+$ (cels/mm ³)	490.8 ± 126.9	490.6 ± 128.8	494.4 ± 127.9	487.2 ± 122.7	490.3 ± 138.7	0.998
$CD8^+$ (cels/mm ³)	1048.2 ± 113.8	1046.5 ± 112	1056.8 ± 127.2	1046.8 ± 121.5	1042.7 ± 102.2	0.986

M: masculino; F: feminino; TARV: terapia antirretroviral; PL: placebo; EST: estatina; PLTF: placebo + treinamento físico; ESTTF: estatina + treinamento físico.

Perfil hemodinâmico

A PAS e FC apresentaram reduções significativas nos grupos PLET e ESTTF comparado aos grupos PL e EST.

Perfil Metabólico

Econstramos diferenças significativas dos níveis de GJ, HbA1c, INS, HOMA-IR, CK e LACT ($p < 0.001$) dos grupos PLTF e ESTTF comparados aos grupos PLA e EST. Além disso, os níveis de GJ ($p = 0.025$) e CK ($p < 0.001$) foram significativamente maiores no grupo EST comparado ao grupo PL.

Perfil Inflamatório

Os níveis de TNF- α foram significativamente diferentes nos grupos EST, PLTF e ESTTF em comparação com o PL ($p < 0.001$). Além disso, encontramos variação significativa do grupo PLTF em comparação com o grupo EST ($p = 0.04$). As variações dos níveis de adiponectina foram significativamente maiores nos grupos PLTF e ESTTF em comparação aos grupos PL e EST ($p < 0.001$).

Perfil Imune

Encontramos variações de CD4⁺ e CD8⁺ dos grupos PLTF e ESTTF em relação aos grupos PL e EST ($p < 0.001$).

Perfil antropométrico

Encontramos diferenças significativas de MM, MG e %GC dos grupos PLTF e ESTF em comparação aos grupos PL e ESTTF ($p < 0.001$).

Força Muscular e Aptidão Cardiorrespiratória

Encontramos variações de força muscular e aptidão cardiorrespiratória ($p < 0.001$) entre os grupos que realizaram TF (PLTF e ESTTF) em relação aos que não realizaram TF (PL e EST).

Tabela 3. Perfil hemodinâmico, metabólico, inflamatório, imune, antropométrico e capacidades físicas após 12 semanas de intervenção

	PL	EST	PLTF	ESTTF
	média±DP [IC]	média±DP [IC]	média±DP [IC]	média±DP [IC]
Perfil Hemodinâmico				
PAS (mmHg)				
Pré	121.6±16.3 [113.5; 129.8]	120.7±15.4 [113; 128.3]	123.1±14.1 [116; 130.1]	121.7±14.1 [114.7; 128.8]
Pós	122.3±13.8 [115.4; 129.2]	121.6±13 [115.1; 128.1]	113.7±7 [110.2; 117.2]	116.8±8.4 [112.6; 121]
Δ	0.6±4.1 [-1.4; 2.7]	0.8±4.8 [-1.4; 3.2]	-9.3±10.3 [-14.4; -4.1] *†	-4.8±8.4 [-8.3; -1.4]*†
PAD (mmHg)				
Pré	82.2±8.7 [77.8; 86.5]	74.4±12.4 [68.2; 80.6]	78.3±8.8 [73.9; 82.7]	77.6±10.1 [72.6; 82.7]
Pós	82.8±8.2 [76.9; 86.1]	74.1±12.8 [67.9; 80.1]	77.4±6.5 [74.2; 80.6]	77.5±7.5 [73.7; 81.3]
Δ	0.5±0.4 [-0.03; 1.1]	0.4±0.5 [-0.1; 0.8]	-0.8 ± 3.3 [-2.5; 0.7]	- 0.1±2.8 [-1.5; 1.3]
FC (bpm)				
Pré	73.9±8.5 [69.7; 78.1]	76.5±9.5 [71.7; 81.3]	78.5±6.4 [75.3; 81.7]	74±7.3 [70.3; 77.6]
Pós	74.3±8.2 [70.2; 78.4]	75.3±8 [71.3; 79.4]	72.8±4.3 [70.6; 75]	67.6±5 [65; 70.1]
Δ	0.3±5.4 [-2.2; 3]	-1.1±5.9 [-3.8; 2]	-5.7±3.1 [-7.3; -4.1]*†	-6.3±3.5 [-8.1; -4.6]*†

 Perfil Metabólico

GJ (mg/dL)

Pré	96.4±12.9 [90; 102.8]	96±8.8 [91.5; 100.4]	98.7±15.9 [90.8; 106.7]	99.4±16 [91.4; 107.4]
Pós	96.6±11.6 [90.8; 102.4]	101.3±8.9 [96.8; 105.8]	91.6±8 [87.6; 95.6]	92.6±7.8 [88.7; 96.5]
Δ	0.2±2.5 [-1; 1.4]	5.3±2.3 [4.1; 6.4] *	-7±8.6 [-11.3; -2.7] *†	-6.7±12.3 [-12.9; -0.6]*†

HbA1c (%)

Pré	5.3±0.3 [5.2; 5.5]	5.4±0.3 [5.2; 5.6]	5.4±0.4 [5.1; 5.6]	5.5±0.5 [5.2; 5.7]
Pós	5.4±0.4 [5.2; 5.6]	5.5±0.3 [5.3; 5.7]	5.1±0.3 [5; 5.3]	5.2±0.4 [5; 5.4]
Δ	0.07±0.2 [-0.4; 0.1]	0.11±0.1 [0.1; 0.2]	- 0.22±0.1 [-0.3; -0.1]*†	- 0.29±0.2 [-0.4; -0.1]*†

INS (U/l)

Pré	14.2±4.8 [11.8; 16.6]	14.9±3.7 [13; 16.8]	15±17.9 [6.1; 23.9]	14.5±6.9 [11.1; 18]
Pós	14.3±4.6 [11.9; 16.6]	16.1±3.3 [14.4; 17.8]	11.9±13 [5.4; 18.4]	11.7±5.1 [9.1; 14.3]
Δ	0.08±0.4 [-0.1; 0.3]	1.1±1.3 [0.5; 1.8]	- 3.1±5.5 [-5.9; -0.3]*†	- 2.8±3.8 [-4.7; -0.8]*†

HOMA-IR

Pré	3.4±1.6 [2.6; 4.2]	3.5±0.9 [3; 4]	4.1±6.5 [0.8; 7.4]	3.7±2.4 [2.5; 5]
-----	--------------------	----------------	--------------------	------------------

Pós	3.4±1.5 [2.7; 4.2]	4±0.9 [3.5; 4.5]	2.8±3.8 [0.9; 4.8]	2.7±1.3 [2; 3.3]
Δ	0.04±0.06 [-0.7; 0.1]	0.4±0.3 [0.3; 0.6]	- 1.2±2.7 [-2.6; 0.1]*†	- 1.05±1.5 [-1.8; -0.2]*†
CK				
Pré	83.8±10.7 [78.4; 89.1]	83.6±10.7 [78.2; 88.9]	80.7±14 [73.8; 87.7]	81.1±16.2 [73; 89.1]
Pós	84.6±9.9 [79.7; 89.5]	97.5±7.1 [93.9; 101]	78.5±11.7 [72.8; 84.4]	79.1±12.8 [72.7; 85.5]
Δ	0.8±3.3 [-0.8; 2.5]	13.9±5.6 [11; 16.7]*	- 2.1±5.1 [-4.7; 0.4]*†	- 1.9±4.2 [-4; 0.1]*†
LACT				
Pré	1.1±0.3 [0.9; 1.2]	1.2±0.3 [1; 1.3]	1.1±0.4 [0.9; 1.4]	1.2±0.2 [1; 1.3]
Pós	1.1±0.2 [0.9; 1.2]	1.3±0.2 [1.1; 1.4]	0.9±0.2 [0.8; 1]	0.9±0.3 [0.8; 1.1]
Δ	0.008±0.1 [-0.06; 0.07]	0.09±0.1 [0.01; 0.1]	- 0.2±0.3 [-0.3; 0.07]*†	- 0.2±0.2 [-0.3; -0.1]* †
Perfil Inflamatório				
TNF-α (pg/mL)				
Pré	15.9±5.6 [12.8; 17.1]	14.2±4.7 [11.8; 16.5]	14.8±3.2 [13.2; 16.4]	14.7±3.9 [12.7; 16.6]
Pós	15.6±7.9 [12.8; 16.9]	12±4.6 [9.7; 14.4]	11.1±2.3 [10; 12.3]	12.3±2.3 [11.1; 13.4]

Δ	-0.06±0.4 [-0.2; 0.1]	-2.1±0.9 [-2.6; -1.6]*	- 3.6±1.4 [-4.3; -2.9]*†	-2.3±2.8 [-3.8; -0.9]*
Adiponectina (pg/mL)				
Pré	4.8±2.6 [4.1; 5.8]	5±1.5 [4.2; 5.7]	5±2.1 [3.9; 6]	5±2.5 [3.7; 6.2]
Pós	4.8±3.1 [4.2; 5.7]	4.9±1.1 [4.3; 5.5]	7.1±2 [6.1; 8.1]	7.1±2.7 [5.8; 8.5]
Δ	0.005±0.4 [-0.2; 0.2]	- 0.03±0.4 [-0.2; 0.1]	2.1±1.4 [1.3; 2.8] *†	2.1±1.8 [1.2; 3.1]*†
Perfíl Imune				
CD4 ⁺ (cels/mm ³)				
Pré	490.6±128.8 [426.5; 554.7]	494.9±127.9 [431.3; 558.5]	487.2±122.7 [426.2; 548.2]	490.3±138.7 [421.3; 559.4]
Pós	490.2±127.7 [426.6; 553.7]	493.4±127.2 [429.9; 556.9]	495±124.3 [433.2; 556.8]	496.7±137.3 [428.4; 565]
Δ	0.4±2.8 [-1.8; 0.9]	-1.5±4.4 [-3.6; 0.6]	7.7±6.6 [4.4; 11]*†	6.3±5.2 [3.7; 8.9]*†
CD8 ⁺ (cels/mm ³)				
Pré	1046.5±112 [990.8; 1102.2]	1056.8±127.2 [993.6; 1120.1]	1046.8±121.5 [986.3; 1107.7]	1042.7±102.2 [991.9; 1093.6]
Pós	1046.7±109.3 [992.4; 1101.1]	1055±127.9 [991.3; 1118.6]	1059.9±126.4 [997; 1122.8]	1057.2±102 [1006.4; 1107.6]
Δ	0.2±4.6 [-2; 2.5]	-1.8±4.2 [-3.9; 0.2]	13.1±12.2 [7; 19.1]*†	14.4±6.9 [10.9; 17.8]*†
Perfíl Antropométrico				

MC (kg)

Pré	72.5±11.4 [66.8; 78.1]	71.7±10.4 [66.5; 76.9]	71.2±13.6 [64.4; 78]	72.3±14.8 [65; 79.7]
Pós	71.9±11 [66.4; 77.4]	72.2±10.6 [66.9; 77.5]	71.5±13 [65; 78]	71.5±14.3 [64.3; 78.7]
Δ	-0.5±1 [-1; 0.02]	0.4±0.9 [-0.01; 0.9]	0.2±3.2 [-1.3; 1.8]	- 0.8±1.7 [-1.7; 0.05]

IMC (kg/m²)

Pré	23.9±2.2 [22.7; 25]	23.4±3.1 [21.9; 25]	25.1±3.5 [23.4; 26.9]	25.6±4.8 [23.2; 28.1]
Pós	23.7±2.2 [22.6; 24.8]	23.8±2.2 [22.7; 24.9]	25.3±3.2 [25.1; 25.1]	25.3±4.4 [23.1; 27.6]
Δ	-0.1±0.3 [-0.3; 0.01]	0.3 ± 4.3 [-1.8; 2.5]	0.1 ± 0.9 [-0.3; 0.6]	- 0.3 ± 0.6 [-0.6; 0.02]

MM (kg)

Pré	60.7±12.6 [54.4; 67]	59.1±10.3 [53.9; 64.3]	51.9±9.2 [47.3; 56.4]	53.6±10 [48.6; 58.6]
Pós	58±12.7 [51.7; 64.3]	59.4±10.5 [54.2; 64.7]	53.4±9.7 [48.6; 58.3]	55.1±10.1 [50.1; 60.2]
Δ	-2.7±7.7 [-6.5; 1]	0.3 ± 0.7 [-0.8; 0.6]	1.5 ± 1.3 [0.9; 2.2]*†	1.5 ± 1.1 [0.9; 2]*†

MG (kg)

Pré	11.7±3.3 [10; 13.4]	12.6±4.1 [10.5; 14.6]	19.3±8.4 [15.1; 23.5]	18.5±8.5 [14.3; 22.8]
Pós	10.4±3.2 [8.8; 12]	12.7±4 [10.7; 14.8]	17.8±7 [14.3; 21.3]	16.4±7.6 [12.6; 20.2]

Δ	-0.2±0.5 [-1.5; -0.9]	0.1 ± 0.4 [-0.6; 0.3]	- 1.4 ± 2.3 [-2.9; -1.4]*†	- 2.1 ± 1.5 [-2.9; -1.4]*†
%GC				
Pré	19.7±7.4 [16; 23.4]	17.7±6 [14.7; 20.7]	25.7±8.1 [21.7; 29.7]	24.7±8.1 [20.6; 28.8]
Pós	18.6±7.5 [14.8; 22.3]	17.7±5.9 [14.8; 20.8]	24±7.1 [20.4; 27.5]	22.3±7.4 [18.6; 26]
Δ	-0.1±1 [-1.6; -0.6]	0.08 ± 0.5 [-0.1; 0.3]	- 1.7 ± 1.9 [-2.2; -0.7]*†	- 2.3 ± 1.6 [-3.1; -1.5]*†

Força Muscular

Agachamento (kg)

Pré	41.5±13.5 [28.6; 46.5]	38.8±10.6 [29.6; 44.1]	37.3±12.6 [31; 43.6]	39.1±14 [32.1; 46]
Pós	42.6±11.6 [27.6; 47.6]	40.5±8.6 [31.3; 43.4]	63.6±17.7 [54.7; 72.4]	65.5±16.6 [57.2; 73.8]
Δ	3.1±6.3 [-2.1; 2.9]	2.9±8.3 [-1.6; 6.3]	26.2±9.1 [21.7; 30.8]	22±30.8 [26.4; 8.7]

Supino Reto (kg)

Pré	30.6±11.5 [22.9; 32.9]	28.6±12.3 [22.1; 30.8]	28.6±10.5 [23.4; 33.9]	29.4±10.3 [24.3; 34.5]
Pós	30.5±10.4 [21.6; 31.4]	29.5±15.6 [21.8; 33.6]	46.7±16 [38.8; 54.7]	48.3±16.3 [40.2; 56.4]
Δ	- 0.06 ± 10.6 [-2.1; 2.6]	0.8 ± 12.8 [-0.8; 2.6]	18.1 ± 15.9 [13.6; 22.5]*†	18.8 ± 17.7 [14.5; 23.2]*†

Mesa Flexora (kg)

Pré	19.9±8.4 [16.9; 25.8]	20.6±10.6 [18.6; 29.5]	21.2±6.5 [18; 24.5]	20.4±6.8 [17; 23.8]
Pós	17.4±9.6 [15.4; 23.6]	17.9±11.6 [14.6; 27.6]	34.5±6.9 [31; 37.9]	34.2±8.8 [29.8; 38.6]
Δ	- 2.6 ± 8.9 [-5.2; 8.6]	- 4.9 ± 11.7 [-8.6; 3.8]	13.2 ± 6.1 [10.6; 15.7]*†	13.9 ± 9 [9.3; 18.3]*†

Puxada Frontal (kg)

Pré	28.5±9.6 [22.5; 34.4]	29.7±11.5 [21.3; 31.5]	27.7±8.8 [23.3; 32.1]	30.8±13.9 [23.9; 37.8]
Pós	30.9±11.5 [23.8; 31.3]	30.1±10.6 [22.4; 32.6]	46±9.7 [41.1; 50.8]	49.1±19.1 [39.6; 58.6]
Δ	3.6 ± 8.6 [-3.3; 5.9]	1.8 ± 8.2 [-2.6; 5.9]	18.2 ± 19.9 [15.3; 21.2]*†	18.2 ± 17.2 [14.1; 22.3]*†

Panturilha Sentada (kg)

Pré	55.4±15.6 [46.2; 58.6]	52.6±13.9 [47; 59.6]	51.6±11.3 [46; 57.3]	54±17 [45.5; 62.4]
Pós	58.9±19.5 [47.2; 57.1]	54.6±10.5 [46.8; 59.1]	83.8±13.2 [77.2; 90.4]	84.7±18.5 [75.5; 94]
Δ	5.5 ± 8.9 [-1.1; 7.7]	7.1 ± 9.4 [0.6; 10.6]	32.2 ± 17.7 [27.3; 37]*†	30.7 ± 19.4 [27; 34.5]*†

Desenv. Ombro (kg)

Pré	21.9±5.8 [16.5; 24.2]	22.6±7.6 [15.9; 23]	19.8±7.3 [16.2; 23.5]	20.2±8.4 [16; 24.4]
Pós	20.1±8.4 [16.1; 23.4]	23.1±7.9 [16.1; 22.6]	35.5±10.3 [30.3; 40.6]	34.1±11.2 [28.5; 39.7]
Δ	- 1.8 ± 8 [-3.5; 5]	0.8 ± 7.6 [-3.3; 5.1]	15.6 ± 8.7 [13.2; 17.9]*†	13.8 ± 7.3 [11.7; 16]*†

Aptidão cardiorrespiratória

 $\text{VO}_{2\text{max}}$ (ml.kg.min⁻¹)

Pré	30.9±8.6 [31.5; 34.9]	33.3±3.6 [29.9; 33.5]	33.5±3.9 [31.5; 35.4]	32.4±2.7 [31; 33.7]
Pós	30.8±9.4 [31.8; 34.7]	33.1±2.4 [30.5; 33.6]	43.9±4 [41.9; 46]	43.5±3.8 [41.6; 45.4]
Δ	0.03 ± 1.7 [-0.8; 0.8]	- 0.2 ± 2 [-0.3; 1.3]	10.4 ± 3.2 [8.8; 12.1]*†	11.1 ± 4.3 [8.9; 13.2]*†

* diferença significativa comparada ao PL; † diferença significativa comparada ao EST; ‡ diferença significativa comparada ao PLTF; § diferença significativa comparada ao ESTTF; PL: placebo; EST: estatina; PLTF: placebo + treinamento físico; ESTTF: estatina + treinamento físico; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; GJ: glicose de jejum; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: avaliação do modelo homeostático de resistência à insulina; CK: creatinquinase; LACT: lactato; TNF: fator de necrose tumor; PVS: pico de velocidade sistólica; VDF: velocidade diastólica final; TC: taxa de cisalhamento; MC: massa corporal; IMC: índice de massa corporal; MM: massa muscular; MG: massa gorda; %GC: percentual de gordura corporal; $\text{VO}_{2\text{máx}}$: consumo máximo de oxigênio.

Discussão

Nosso estudo teve como objetivo avaliar a associação de TF e estatina em PVHIV com dislipidemia. Nossos resultados mostram que um programa de TF de 12 semanas, independentemente do uso de estatina, melhorou o perfil hemodinâmico, metabólico, inflamatório, imune, antropométrico, os parâmetros do ultrassom com doppler bem como força muscular e capacidade cardiorrespiratória. Esses achados reafirmam que o TF exerce ação protetora contra os efeitos colaterais da estatina, conforme demonstrado anteriormente (BOUITBIR et al., 2012; COEN et al., 2009).

Nós evidenciamos uma melhora significativa no perfil hemodinâmico principalmente em relação à redução da PAS e FC nos grupos PLTF e ESTTF. Estudos estimam que a hipertensão arterial em PVHIV esteja relacionada à infecção *per se* e ao uso da TARV, além de ser um fator de risco para eventos cardiovasculares isquêmicos (VAN ZOEST; VAN DEN BORN; REISS, 2017). Evidências indicam que o TF proporciona melhora dos níveis pressóricos na população em geral e, dessa forma, impacta diretamente na redução de DCV (CORNELISSEN; SMART, 2013). Em PVHIV foi demonstrado que uma única sessão exercício físico bem como programas estruturados de TF ocasionam reduções da pressão arterial de repouso, o que torna o TF uma ferramenta não farmacológica útil para controle dos níveis pressóricos e dos efeitos colaterais vinculados à doença (EZEMA et al., 2014; ZANETTI et al., 2017; DOMINGUES et al., 2018).

Encontramos variação significativamente superior nos valores de GJ no grupo EST em relação ao grupo PL. Apesar de algumas inconsistências, estudos anteriores demonstraram o efeito diabetogênico da estatina e, especula-se que, o principal mecanismo está relacionado à atenuação da atividade do transportador de glicose (BANACH et al., 2013). Além disso, nosso estudo corrobora com os achados do estudo JUPITER, o qual mostrou que pessoas usando rosuvastatina apresentam elevação da glicose acarretando, assim, o quadro de diabetes (RIDKER et al., 2008). Por outro lado, nossos resultados demonstram que o TF, mesmo com o uso de estatina, exerce função protetora sobre os efeitos colaterais do medicamento, confirmados pelas reduções nos níveis de GJ, HbA1c, INS e HOMA-IR. Esses resultados são explicados principalmente pelas adaptações musculoesqueléticas causadas pelo TF, que tem sido amplamente reconhecido por reduzir a resistência à insulina e tecido adiposo bem como aumentar os transportadores de glicose e, consequentemente, a captação de glicose (BURESH, 2014; SYLOW et al., 2017; RITCHER, HARGREAVES, 2013). Por meio dessas adaptações acima citadas e pelos resultados encontrados, acreditamos que o TF deve ser

incentivado para as PVHIV, inclusive para aquelas que utilizam a estatina. Estudos anteriores confirmaram que PVHIV se beneficiam do efeito antidiabético do exercício, tornando esta intervenção importante para esta população (GARCIA et al., 2014; LINDEGAARD et al., 2008).

Outro efeito colateral da estatina está relacionado a distúrbios musculoesqueléticos com surgimento de sintomas como dores musculares, sensibilidade, câimbras, sensação de peso, rigidez ou fraqueza, que variam entre 2% e 10.5% nos usuários de estatina (GUEMARA; LAZAROU; GUERNE, 2017). Embora não tivemos nenhum participante que desencadeasse esses sintomas, encontramos aumentos dos níveis de CK, um marcador de lesão muscular, no grupo EST. Ainda permanecem escassos os estudos que explicassem tal fato, no entanto, parece estar atribuído a fatores intracelulares e/ou farmacocinéticos (SAKAMOTO; KIMURA, 2013). Foi demonstrado que o exercício físico induz dano muscular que resultam em aumentos entre 10 e 50 vezes nos valores de CK em atletas após a prática de exercício/competição, porém trata-se de uma resposta fisiológica e transitória devido às microlesões proporcionadas pelo exercício e, após alguns dias, ocorre redução deste marcador para os níveis basais (SON et al., 2015). Vale ressaltar que todas as coletas sanguíneas no presente estudo foram realizadas 72 horas após a última sessão de exercícios, para evitar os efeitos residuais do exercício físico. Demonstramos ainda que, o uso de estatina concomitantemente com o TF, não ocasionou aumentos dos valores de CK, o que evidencia o efeito de proteção musculoesquelética proporcionada pelo TF. Dessa forma, encorajamos as PVHIV que utilizam estatina a realizar TF com o intuito de evitar os efeitos colaterais do medicamento sobre o musculoesquelético.

Embora seja uma condição rara, PVHIV podem apresentar hiperlactatemia e/ou acidose láctica, definida por aumento superior a 2-5 mmol/l da concentração sérica de lactato proporcionada pela toxicidade mitocondrial advinda do uso da TARV (CALZA; MANFREDI; CHIODO, 2005). Apesar dos nossos participantes não atenderem a esse critério, os grupos que realizaram TF apresentaram reduções dos níveis de LACT, o que pode ser explicado pelas respostas fisiológicas do TF, implicando na melhora da atividade mitocondrial (RIVERA-BROWN; FRONTERA, 2012).

As concentrações de TNF- α e adiponectina estão intimamente relacionados ao metabolismo da glicose (BLUHER, 2014; CALLE; FERNANDEZ, 2012; FASSHAUER et al., 2004; KING, 2008; KNIGHTS et al., 2014). Tem sido demonstrado que o TNF- α está relacionado à resistência a insulina ocasionada, principalmente, pelo prejuízo na via de

sinalização insulínica (GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010; HOTAMISLIGIL et al., 1996). Por outro lado, a adiponectina é a adipocina que exerce importante ação anti-inflamatória, anti-apoptótica, antiaterogênica, cardioprotetora e melhora a sensibilidade à insulina (HUI et al., 2012; ZHU et al., 2008). Em PVHIV estes marcadores estão correlacionados com o desenvolvimento de DCV, metabólicas e síndrome lipodistrófica (SRDIC et al, 2017). Dessa forma nossos resultados demonstram que, embora a estatina seja capaz de reduzir os níveis de TNF- α , os grupos que realizaram TF foram capazes de apresentar melhores resultados. O TF exerce tais efeitos devido, principalmente, as modificações da composição corporal com diminuição de MG e aumento de MM, bem como as ações anti-inflamatórias provocadas pelo TF, o que ocasiona menores níveis de inflamação (PEDERSEN, 2017). Assim acreditamos que o TF deva ser uma ferramenta utilizada pelos profissionais da saúde para combateros efeitos da doença e da TARV.

Um dos achados mais importantes do nosso estudo foi o aumento da contagem de células CD4⁺ e CD8⁺ nos grupos PLTF e ESTTF, o que evidencia a melhora do sistema imune por meio do TF. Por exemplo, Bessa et. al (2007) encontraram que após programa de TR de 12 semanas houve aumento da contagem de células CD4⁺. Esses resultados corroboram com o estudo de Garcia et al. (2014) que, após 20 semanas de TF combinado também evidenciou tal efeito. Ainda permanecem incertos os mecanismos pelos quais o TF proporciona aumento dessas células. Porém especula-se que o exercício possui ação sobre os órgãos linfóides, principalmente o baço, ocasionando regulação positiva dos linfócitos T CD4⁺ (GLEESON et al., 2011). Dessa forma, além dos efeitos positivos sobre o funcionamento fisiológico, PVHIV se beneficiam da melhora do sistema imune.

Apesar dos nossos resultados não terem mostrado diferenças na MC e IMC, encontramos melhorias na composição corporal, com aumento de MM e reduções de MG e %GC nos grupos que participaram do TF. Esses dados são importantes, uma vez que, PVHIV podem apresentar diminuição de MM e aumento de gordura abdominal e visceral, potencializando o desenvolvimento de DCV (GUNDURAO SREEKANTAMURTHY et al., 2014). Neste sentido, nosso estudo corrobora com evidências anteriores as quais demonstraram que PVHIV engajadas em programas de TF apresentam melhora da composição corporal (DUDGEON et al., 2012; GUARIGLIA et al., 2018). Além disso, encontramos aumento da MM após 12 semanas, evidenciando que o TF é uma ferramenta útil para contrabalancear a perda de MM ocasionada pela doença.

Sabe-se que PVHIV apresentam menor aptidão cardiorrespiratória e força muscular em comparação com pessoas não infectadas, sendo estas variáveis intimamente relacionadas e utilizadas como parâmetros de predição para DCV (RASO et al., 2013). Foi demonstrado na população em geral que o aumento de $3,5 \text{ ml/kg/min}^{-1}$ na capacidade aeróbica está associado com redução de até 15% no risco de mortalidade por DCV (KODAMA et al., 2009). Após 12 semanas de acompanhamento observamos que os grupos PLTF e ESTTF apresentaram melhora significativa da capacidade aeróbica que pode ser explicado pelas adaptações musculoesqueléticas, como o aumento de conteúdo e capacidade oxidativa das mitocôndrias musculares (ZOLL et al., 2002). Além disso, é importante salientar que não houve diferença entre os grupos PLTF e ESTTF evidenciando, dessa forma, que o TF proporcionou fator protetor, uma vez que, o uso de estatina está associado com menor capacidade cardiorrespiratória (BAHLS, 2017). Nosso resultados vão ao encontro de outros estudos que demonstraram que o TF ocasiona melhora da capacidade aeróbica de PVHIV (BESSA et al., 2017; SOUZA et al., 2011; PEDRO et al., 2016). Foi demonstrado que PVHIV apresentam redução de 57% na força de membros inferiores, o que pode limitar a realização de atividades diárias (GOMES-NETO et al., 2018). Nossos resultados demonstram aumento da força muscular nos grupos que realizaram TF. Essa capacidade física é relevante pois está associada com a capacidade de realizar exercícios físicos e vinculada a performance em atividades recreativas e esportivas (RUSCH et al., 2004). Assim acreditamos que o TF deve fazer parte da rotina de PVHIV por ocasionar melhora das capacidades físicas e, dessa forma, reduzir os efeitos colaterais da TARV e infecção.

Vale ressaltar que nosso estudo apresentou uma intervenção com TF combinado de forma periodizada e individualizada e, para tal, combinamos duas periodizações distintas. Em relação ao TR optamos por utilizar a periodização não-linear que ocasiona variação de volume e intensidade durante a semana de treino e, dessa forma, quebra a monotomia comparada com outras periodizações. Embora os estudos com TF periodizados permaneçam escassos em PVHIV, estudos do nosso grupo demonstraram que a periodização não-linear propiciou aumentos de força, redução da inflamação e componentes da síndrome metabólica nesta população (ZANETTI et al., 2016; ZANETTI et al., 2017). Além disso, utilizamos a periodização polarizada no TA pois nesta também há variação de volume e intensidade na semana de treino e parece ser apresentar melhores adaptações comparado à outras periodizações (STOGGL; SPERLICH, 2014). Dessa forma, inferimos que a periodização do

TF ocasionou adaptações fisiometabólicas em PVHIV e, assim, deve ser levada em consideração na montagem do TF para esta população.

Limitações

Existem algumas limitações para o nosso estudo. Em primeiro lugar, uma vez que estudos envolvendo a associação entre estatinas e TF em PVHIV permanecem escassos, nossa discussão foi limitada a outras populações. Segundo, não controlamos a dieta dos participantes, o que poderia ter interferido diretamente nos resultados. Terceiro, tivemos um curto período de acompanhamento (3 meses) em relação a outros estudos, o que poderia potencializar os nossos resultados. Mesmo com essas limitações, encontramos resultados benéficos com a associação entre estatina e TF. Por fim, é importante enfatizar que as intervenções com TF são seguras para PVHIV que são estáveis (com contagem estável de células CD4⁺ e carga viral indetectável) e na ausência de relatos de eventos adversos após o exercício.

Conclusão

O TF, independentemente da combinação com o uso de estatina, promoveu melhoras no perfil hemodinâmico, metabólico, inflamatório, imune, antropométrico e capacidades físicas

Referências

ALVES, A. J. et al. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc*, v. 44, n. 5, p. 776-85, 2012.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31823cd16a>

BAHLS, M. et al. Statins are related to impaired exercise capacity in males but not females. *PLoS One*, v. 12, n. 6, p. e0179534, 2017.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179534>

BANACH, M. et al. Statin therapy and new-onset diabetes: molecular mechanisms and clinical relevance. *Curr Pharm Des*, v. 19, n. 27, p. 4904-12, 2013.
<https://doi.org/10.2174/1381612811319270014>

BESSA, A. et al. Lymphocyte CD4⁺ cell count, strength improvements, heart rate and body composition of HIV-positive patients during a 3-month strength training program. *J Sports Med Phys Fitness*, v. 57, n. 7-8, p. 1051-1056, 2017.

BLUHER, M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol*

Metab, v. 3, n. 3, p. 230-40, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.01.005>

BOUITBIR, J. et al. Mitochondria of trained skeletal muscle are protected from deleterious effects of statins. Muscle Nerve, v. 46, n. 3, p. 367-73, 2012.

<https://doi.org/10.1002/mus.23309>

BURESH, R. Exercise and glucose control. J Sports Med Phys Fitness, v. 54, n. 4, p. 373-82, 2014.

CALLE, M. C.; FERNANDEZ, M. L. Inflammation and type 2 diabetes. Diabetes Metab, v. 38, n. 3, p. 183-91, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2011.11.006>

CALZA, L. et al. Statin therapy decreases serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in HIV-infected patients treated with ritonavir-boosted protease inhibitors. HIV Clin Trials, v. 13, n. 3, p. 153-61, 2012.

<https://doi.org/10.1310/hct1303-153>

CALZA, L.; MANFREDI, R.; CHIODO, F. Hyperlactataemia and lactic acidosis in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. Clin Nutr, v. 24, n. 1, p. 5-15, 2005.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.03.009>

CASULA, M. et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis, v. 27, n. 5, p. 396-406, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.03.001>

COEN, P. M. et al. Adding exercise training to rosuvastatin treatment: influence on serum lipids and biomarkers of muscle and liver damage. Metabolism, v. 58, n. 7, p. 1030-8, 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.03.006>

CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc, v. 2, n. 1, p. e004473, 2013.

<https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473>

DEEKS, S. G.; LEWIN, S. R.; HAVLIR, D. V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. Lancet, v. 382, n. 9903, p. 1525-33, 2013.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61809-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61809-7)

DOMINGUES, W.J.R. et. al. Blood pressure after resistance exercise session in women living with human immunodeficiency/acquired immunodeficiency syndrome. J Exerc Rehabil, v. 14, n. 4, 688-693, 2018.

<https://doi.org/10.12965/jer.1836212.106>

DUDGEON, W. D. et al. Moderate-Intensity Exercise Improves Body Composition and Improves Physiological Markers of Stress in HIV-Infected Men. ISRN AIDS, v. 2012, p.

145127, 2012.

<https://doi.org/10.5402/2012/145127>

EZEMA, C. I. 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. *Niger J Clin Pract*, v. 17, n. 5, p. 543-8, 2014.

<https://doi.org/10.4103/1119-3077.141414>

FASSHAUER, M. et al. Insulin resistance-inducing cytokines differentially regulate SOCS mRNA expression via growth factor- and Jak/Stat-signaling pathways in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol*, v. 181, n. 1, p. 129-38, 2004.

<https://doi.org/10.1677/joe.0.1810129>

FEINSTEIN, M. J. et al. A Systematic Review of the Usefulness of Statin Therapy in HIV-Infected Patients. *Am J Cardiol*, v. 115, n. 12, p. 1760-6, 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.025>

GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*, v. 316, n. 2, p. 129-39, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018>

GARCIA, A. et al. Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. *J Sports Sci*, v. 32, n. 8, p. 785-92, 2014.

<https://doi.org/10.1080/02640414.2013.858177>

GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*, v. 11, n. 9, p. 607-15, 2011.

<https://doi.org/10.1038/nri3041>

GOMES-NETO, G. et al. Muscle strength and aerobic capacity in HIV-infected patients. *JAIDS*, v. 79, p. 491-500, 2018

<https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001835>

GUARIGLIA, D. A. et al. Effect of combined training on body composition and metabolic variables in people living with HIV: A randomized clinical trial. *Cytokine*, 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.05.028>

GUEMARA, R.; LAZAROU, I.; GUERNE, I. A. Drug-induced myopathies. *Rev Med Suisse*, v. 13, n. 562, p. 1013-1017, 2017.

GUNDURAO SREEKANTAMURTHY, G. et al. Study of Body Composition and Metabolic Parameters in HIV-1 Male Patients. *J Nutr Metab*, v. 2014, p. 498497, 2014.

<https://doi.org/10.1155/2014/498497>

HAND, G. A. et al. Moderate intensity exercise training reverses functional aerobic impairment in HIV-infected individuals. *AIDS Care*, v. 20, n. 9, p. 1066-74, 2008.

<https://doi.org/10.1080/09540120701796900>

HOTAMISLIGIL, G. S. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*, v. 271, n. 5249, p. 665-8, 1996.

<https://doi.org/10.1126/science.271.5249.665>

HUI, X. et al. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol*, v. 165, n. 3, p. 574-90, 2012.

<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01395.x>

KING, G. L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol*, v. 79, n. 8 Suppl, p. 1527-34, 2008.

<https://doi.org/10.1902/jop.2008.080246>

KNIGHTS, A. J. et al. Adipokines and insulin action: A sensitive issue. *Adipocyte*, v. 3, n. 2, p. 88-96, 1 2014.

<https://doi.org/10.4161/adip.27552>

KODAMA, S. et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*, V. 301, P. 2024-2035, 2009.

<https://doi.org/10.1001/jama.2009.681>

KOKKINOS, P. F. et al. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet*, v. 381, n. 9864, p. 394-9, 2013.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61426-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61426-3)

LICHTENSTEIN, K. A. et al. Statin Use Is Associated With Incident Diabetes Mellitus Among Patients in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 69, n. 3, p. 306-11, 2015.

<https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000581>

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. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 93, n. 10, p. 3860-9, 2008.

<https://doi.org/10.1210/jc.2007-2733>

MAGALHÃES, M. E. C. New Cholesterol Targets of SBC Guidelines on Dyslipidemia. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 30, p. 466-468, 2017.

<https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170090>

MATSUDO, S. et al. Questinário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de

validade e reprodutibilidade no Brasil. Rev. bras. ativ. fís. saúde, p. 05-18, 2001.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia, v. 28, n. 7, p. 412-9, 1985.

<https://doi.org/10.1007/BF00280883>

MIKUS, C. R. et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. J Am Coll Cardiol, v. 62, n. 8, p. 709-14, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.074>

PEDERSEN, B.K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. Eur J Clin Invest, v. 47, n. 8, p. 600-611, 2017

<https://doi.org/10.1111/eci.12781>

PEDRO, R.E. et al. Effects of 16 weeks of concurrent training on resting heart rate variability and cardiorespiratory fitness in people living with HIV/AIDS using antiretroviral therapy. J Strength Cond Res, v. 30, n. 12, p. 3494-3502, 2016

<https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001454>

RASO, V. et al. Association between muscle strength and the cardiopulmonary status of individuals living with HIV/AIDS. Clinics (Sao Paulo), v. 68, n. 3, p. 359-64, 2013.

[https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(03\)OA12](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(03)OA12)

RICHTER, E.A.; HARGREAVES, M. Exercise, GLUT-4, and skeletal muscle glucose uptake. Physiol Rev, v. 93, n.3, p. 993-1017, 2013

<https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2012>

RIDKER, P. M. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med, v. 359, n. 21, p. 2195-207, 2008.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>

RITTI-DIAS, R. M. et al. Influence of previous experience on resistance training on reliability of one-repetition maximum test. J Strength Cond Res, v. 25, n. 5, p. 1418-22, 2011.

<https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181d67c4b>

RIVERA-BROWN, A. M.; FRONTERA, W. R. Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training. PM R, v. 4, n. 11, p. 797-804, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.10.007>

RUSCH, M. et al. Impairments, activity limitations and participation restriction: prevalence and associations among person living with HIV/AIDS in British Columbia. Health Qual Life Outcomes, v. 6, p. 46, 2004.

SAKAMOTO, K.; KIMURA, J. Mechanism of statin-induced rhabdomyolysis. J Pharmacol

Sci, v. 123, n. 4, p. 289-94, 2013.

<https://doi.org/10.1254/jphs.13R06CP>

SCHUSTER, I. et al. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *Am J Cardiol*, v. 101, n. 8, p. 1213-7, 2008.

<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.073>

SON, H. J. et al. Creatine kinase isoenzyme activity during and after an ultra-distance (200 km) run. *Biol Sport*, v. 32, n. 4, p. 357-361, 2015.

<https://doi.org/10.5604/20831862.1163384>

SOUZA, P. M. et al. Effect of progressive resistance exercise on strength evolution of elderly patients living with HIV compared to healthy controls. *Clinics (Sao Paulo)*, v. 66, n. 2, p. 261-6, 2011.

<https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000200014>

SRDIC, D. et al. Correlation of leptin, adiponectin, and resistin levels in different type of lipodystrophy in HIV/AIDS patients. *Metab Syndr Relat Disord*, v. 15, n. 3, p. 153-159, 2017.

<https://doi.org/10.1089/met.2016.0068>

STOGGL, T.; SPERLICH, B. Polarized training has greater impact on key endurance variables than threshold, high intensity, or high volume training. *Front Physiol*, v. 5, p. 33, 2014.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00033>

SYLOW, L. et al. Exercise-stimulated glucose uptake - regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol*, v. 13, n. 3, p. 133-148, 2017.

<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.162>

THOMPSON, P. D. et al. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol*, v. 67, n. 20, p. 2395-2410, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>

UTHMAN, O. A. et al. Statin use and all-cause mortality in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, v. 18, n. 1, p. 258, 2018.

<https://doi.org/10.1186/s12879-018-3162-1>

VAN ZOEST, R. A.; VAN DEN BORN, B. H.; REISS, P. Hypertension in people living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*, v. 12, n. 6, p. 513-522, 2017.

<https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000406>

YOON, D. et al. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus: A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine (Baltimore)*, v. 95, n. 46, p. e5429, 2016.

<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005429>

ZANETTI, H. R. et al. Non-linear resistance training reduces inflammatory biomarkers in persons living with HIV: A randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci*, v. 16, n. 8, p. 1232-9, 2016.

<https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1167962>

ZANETTI, H. R. et al. Does nonlinear resistance training reduce metabolic syndrome in people living with HIV? A randomized clinical trial. *J Sports Med Phys Fitness*, v. 57, n. 5, p. 678-684, 2017.

ZHU, W. et al. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci (Lond)*, v. 114, n. 5, p. 361-74, 2008.

<https://doi.org/10.1042/CS20070347>

ZOLL, J., et al Physical activity changes the regulation of mitochondrial respiration in human skeletal muscle. *J Physiol*, v. 543, p. 191-200, 2002.

<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.019661>

5. CONCLUSÃO

Concluimos que o TF combinado ao uso de estatina melhora o perfil antropométrico, metabólico, lipídico, inflamatório, imune, parâmetros do ultrassom com doppler de carótidas bem como as capacidades físicas de PVHIV com dislipidemia.

REFERÊNCIAS

- ALEJOS, B. et al. Overall and cause-specific mortality in HIV-positive subjects compared to the general population. *J Int AIDS Soc*, v. 17, n. 4 Suppl 3, p. 19711, 2014.
<https://doi.org/10.7448/IAS.17.4.19711>
- ALONSO-VILAVERDE, C. et al. Atherosclerosis in patient infected with HIV is influenced by a mutant monocyte chemoattractant protein-1 allele. *Circulation*, v. 110, p. 2204-2209, 2004.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143835.95029.7D>
- APOSTOLOVA, N.; BLAS-GARCÍA, A.; ESPLUGUES, J.V. Mitochondrial interference by anti-HIV drugs: mechanisms beyond Pol- γ inhibition. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 32, n. 1, p.715-725, 2011.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.07.007>
- ASHFIELD, T. A. et al. Grip strength and cardiovascular drug use in older people: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing*, v. 39, n. 2, p. 185-91, 2010.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afp203>
- ASLANGUL, E. et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial. *AIDS*, v. 24, n. 1, p. 77-83, 2010.
<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328331d2ab>
- BAIGENT, C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, v. 366, n. 9493, p. 1267-78, 2005.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
- BARRÉ-SINOUSSE, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, v. 220, n. 4599, p. 868-871, 1983.
<https://doi.org/10.1126/science.6189183>
- BIGE, N. et al. Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. *Nephrol Dial Transplant*, v. 27, n. 3, p. 1114-21, 2012.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfr376>
- BONFIM, M. R. et al. Treatment of dyslipidemia with statins and physical exercises: recent findings of skeletal muscle responses. *Arq Bras Cardiol*, v. 104, n. 4, p. 324-31, 2015.
<https://doi.org/10.5935/abc.20150005>
- BRANDT, C.; PEDERSEN, B. K. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol*, v. 2010, p. 520258, 2010.
<https://doi.org/10.1155/2010/520258>

CALIGIURI, G. et al. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest*, v. 109, n. 6, p. 745-53.

<https://doi.org/10.1172/JCI200207272>

CALZA, L. et al. Rosuvastatin, pravastatin, and atorvastatin for the treatment of hypercholesterolaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Curr HIV Res*, v. 6, n. 6, p. 572-8, 2008.

<https://doi.org/10.2174/157016208786501481>

CALZA, L. et al. Two-year treatment with rosuvastatin reduces carotid intima-media thickness in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy with asymptomatic atherosclerosis and moderate cardiovascular risk. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 29, n. 3, p. 547-56, 2013.

<https://doi.org/10.1089/aid.2012.0015>

CALZA, L. et al. Statin therapy decreases serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha in HIV-infected patients treated with ritonavir-boosted protease inhibitors. *HIV Clin Trials*, v. 13, n. 3, p. 153-61, 2012.

<https://doi.org/10.1310/hct1303-153>

CASULA, M. et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v. 27, n. 5, p. 396-406, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.03.001>

CAUSEVIC-RAMOSEVAC, A.; SEMIZ, S. Drug interactions with statins. *Acta Pharm*, v. 63, n. 3, p. 277-93, 2013.

<https://doi.org/10.2478/acph-2013-0022>

CHAUVIN, B. et al. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. *Clin Pharmacokinet*, v. 52, n. 10, p. 815-31, 2013.

<https://doi.org/10.1007/s40262-013-0075-4>

COEN, P. M. et al. Adding exercise training to rosuvastatin treatment: influence on serum lipids and biomarkers of muscle and liver damage. *Metabolism*, v. 58, n. 7, p. 1030-8, 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.03.006>

_____. Adding exercise to rosuvastatin treatment: influence on C-reactive protein, monocyte toll-like receptor 4 expression, and inflammatory monocyte (CD14+CD16+) population. *Metabolism*, v. 59, n. 12, p. 1775-83, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.05.002>

COPLAN, P. M. et al. Incidence of myocardial infarction in randomized clinical trials of protease inhibitor-based antiretroviral therapy: an analysis of four different protease inhibitors. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 19, n. 6, p. 449-55, 2003.

<https://doi.org/10.1089/088922203766774487>

DAHABIEH, M.S.; BATTIVELLI, E.; VERDIN, E. Understanding HIV latency: the road to

an HIV cure. *Annu Rev Med*, v. 66, p. 407-421, 2015.
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-092112-152941>

DEEKS, S. G. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*, v. 62, p. 141-55, 2011.
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-042909-093756>

DOITSH, G. et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*, v. 505, n. 7484, p. 509-14, 2014.
<https://doi.org/10.1038/nature12940>

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. *Arch Intern Med*, v. 166, n. 11, p. 1225-31, 2006.
<https://doi.org/10.1001/archinte.166.11.1225>

DU TOIT, A. Structural biology: the many faces of the HIV-1 spike. *Nat Rev Microbiol*, v. 12, n. 12, p. 792, 2014.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3383>

DURO, M. et al. Lipid profile changes by high activity anti-retroviral therapy. *Clin Biochem*, v. 46, n. 9, p. 740-4, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.12.017>

ECKARD, A. R. et al. Effect of 24 weeks of statin therapy on systemic and vascular inflammation in HIV-infected subjects receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, v. 209, n. 8, p. 1156-64, 2014.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiu012>

ENGELMAN, A.; CHEREPANOV, P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol*, v. 10, n. 4, p. 279-90, 2012.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro2747>

ESSER, S. et al. Prevalence of cardiovascular diseases in HIV-infected outpatients: results from a prospective, multicenter cohort study. *Clin Res Cardiol*, v. 102, n. 3, p. 203-13, 2013.
<https://doi.org/10.1007/s00392-012-0519-0>

EZEMA, C. I. 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. *Niger J Clin Pract*, v. 17, n. 5, p. 543-8, 2014.
<https://doi.org/10.4103/1119-3077.141414>

FALCAO, M. C. et al. Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV. *Arq Bras Cardiol*, v. 99, n. 5, p. 971-8, Nov 2012.

FEINSTEIN, M. J. et al. Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the

United States: 1999 to 2013. *Am J Cardiol*, v. 117, n. 2, p. 214-20, 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.030>

FEINSTEIN, M. J. et al. Cardiovascular Complications of HIV in Endemic Countries. *Curr Cardiol Rep*, v. 18, n. 11, p. 113, 2016.
<https://doi.org/10.1007/s11886-016-0794-x>

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. *Aust J Physiother*, v. 52, n. 3, p. 185-90, 2006.
[https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(06\)70027-7](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(06)70027-7)

FISCHER, C. P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*, v. 12, p. 6-33, 2006.

FISCHL, M. A. et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, v. 317, n. 4, p. 185-91, 1987.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198707233170401>

FISCHL, M. A. et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group. *Ann Intern Med*, v. 112, n. 10, p. 727-37, 1990.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-112-10-727>

FRANCO, B. B. et al. Protocolo clínico para acompanhamento e tratamento de pessoas com HIV/AIDS na atenção primária à saúde. 2016.

FREIBERG, M. S. et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*, v. 173, n. 8, p. 614-22, 2013.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.264>

FRIIS-MOLLER et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med*, v. 349, p. 1993-2003, 2003.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa030218>

FRIEDMAN-KIEN, A. et al. Kaposi sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, v. 30, n. 25, p. 305-8, 1981.

GABBAI, A. A.; CASTELO, A.; OLIVEIRA, A. S. HIV peripheral neuropathy. *Handb Clin Neurol*, v. 115, p. 515-29, 2013.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00029-1>

GALLO, R. C. et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III)

from patients with AIDS and at risk for AIDS. *science*, v. 224, n. 4648, p. 500-503, 1984.
<https://doi.org/10.1126/science.6200936>

GARCIA, A. et al. Effects of combined exercise training on immunological, physical and biochemical parameters in individuals with HIV/AIDS. *J Sports Sci*, v. 32, n. 8, p. 785-92, 2014.
<https://doi.org/10.1080/02640414.2013.858177>

GILI, S. et al. Comparative safety and efficacy of statins for primary prevention in human immunodeficiency virus-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2016.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv734>

GLEESON, M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* (1985), v. 103, n. 2, p. 693-9, 2007.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2007>

GUI, Y. J. et al. Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, v. 24, n. 9, p. 907-916, 2017.
<https://doi.org/10.1177/2047487317691874>

HACKMAN, G.D.; ANAND, S.S. Emerging risk factor for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*, v. 290, p. 932-40, 2003.
<https://doi.org/10.1001/jama.290.7.932>

HANSON, G.K. Inflammation, atherosclerosis and CAD. *N Eng J Med*, v. 352, p. 1685-1695, 2005
<https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>

HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, v. 360, n. 9326, p. 7-22, 2002.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09327-3)

HIDALGO, J. A. et al. Metabolic and Cardiovascular Comorbidities Among Clinically Stable HIV Patients on Long-Term ARV Therapy in Five Ambulatory Clinics in Lima-Callao, Peru. *The Open AIDS Journal*, v. 12, n. 1, 2018.
<https://doi.org/10.2174/1874613601812010126>

HOOSHYAR, D. et al. Trends in perimortal conditions and mortality rates among HIV-infected patients. *AIDS*, v. 21, n. 15, p. 2093-100, 2007.
<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282e9a664>

HURLIMANN, D. et al. Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart*, v. 92, n. 1, p. 110-2, 2006.

<https://doi.org/10.1136/hrt.2004.056523>

HUSSAIN, I.; GARG, A. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 45, n. 4, p. 783-797, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.012>

HYMES, K. B. et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. *Lancet*, v. 2, n. 8247, p. 598-600, 1981.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)92740-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)92740-9)

ISLAM, F. M. et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*, v. 13, n. 8, p. 453-68, 2012.

<https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x>

ISTVAN, E. S.; DEISENHOFER, J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, v. 292, n. 5519, p. 1160-4, 2001.

<https://doi.org/10.1126/science.1059344>

KAKU, M.; SIMPSON, D. M. HIV neuropathy. *Curr Opin HIV AIDS*, v. 9, n. 6, p. 521-6, 2014.

<https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000103>

KELLER, C. et al. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985), v. 99, n. 6, p. 2075-9, 2005.

<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00590.2005>

KOKKINOS, P. F. et al. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet*, v. 381, n. 9864, p. 394-9, 2013.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61426-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61426-3)

KUMAR, V. *Patologia: bases patológicas das doenças*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

LANG, S. et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS*, v. 24, n. 8, p. 1228-30, 2010.

<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328339192f>

LARSEN, S. et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol*, v. 61, n. 1, p. 44-53, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.036>

LEDERMAN, M. M. et al. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and zalcitabine: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *J Infect Dis*, v. 178, n. 1, p. 70-9, 1998.

<https://doi.org/10.1086/515591>

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, v. 420, p. 868-74, 2002

<https://doi.org/10.1038/nature01323>

LIBBY, P.; RIDKER, P.M.; HANSON, G.K. Inflammation in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, v. 54, p. 2129-2138, 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>

LICHTENSTEIN, K. A. et al. Statin Use Is Associated With Incident Diabetes Mellitus Among Patients in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 69, n. 3, p. 306-11, 2015.

<https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000581>

LO, J. et al. Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high-risk plaque morphology in HIV-infected patients with subclinical atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet HIV*, v. 2, n. 2, p. e52-63, 2015.

[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(14\)00032-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(14)00032-0)

LOGUE, J. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation. *Heart*, v. 97, n.7, p. 564-8, 2011

<https://doi.org/10.1136/hrt.2010.211201>

MANFREDI, R.; CALZA, L.; CHIODO, F. Prospective, open-label comparative study of liver toxicity in an unselected population of HIV-infected patients treated for the first time with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials*, v. 6, n. 6, p. 302-11, 2005.

<https://doi.org/10.1310/EWWC-YLJ6-8LHE-054A>

MARY-KRAUSE et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*, v. 17, p. 2479-2486, 2003

<https://doi.org/10.1097/00002030-200311210-00010>

MANGA, P. et al. HIV and Nonischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*, v. 69, n. 1, p. 83-91, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.977>

MECKEL, Y. et al. The effect of a brief sprint interval exercise on growth factors and inflammatory mediators. *J Strength Cond Res*, v. 23, n. 1, p. 225-30, 2009.

<https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181876a9a>

MIKUS, C. R. et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol*, v. 62, n. 8, p. 709-14, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.074>

MILLER, C. J. et al. Adjudicated morbidity and mortality outcomes by age among individuals with HIV infection on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS One*, v. 9, n. 4, p. e95061, 2014.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095061>

MOORE, R. D.; BARTLETT, J. G.; GALLANT, J. E. Association between use of HMG CoA reductase inhibitors and mortality in HIV-infected patients. PLoS One, v. 6, n. 7, p. e21843, 2011.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021843>

MUNAWWAR, A.; SINGH, S. Human herpesviruses as copathogens of HIV infection, their role in HIV transmission, and disease progression. J Lab Physicians, v. 8, p. 5-18, 2016.

<https://doi.org/10.4103/0974-2727.176228>

NDUKA, C. et al. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol, v. 199, p. 307-18, 15 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.052>

NEGREDO, E. et al. Aging in HIV-Infected Subjects: A New Scenario and a New View. Biomed Res Int, v. 2017, p. 5897298, 2017.

<https://doi.org/10.1155/2017/5897298>

NEUHAUS, J. et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. Journal of Infectious Diseases, v. 201, n. 12, p. 1788-1795, 2010.

<https://doi.org/10.1086/652749>

NUNEZ, M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. J Hepatol, v. 44, n. 1 Suppl, p. S132-9, 2006.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.11.027>

OBEL, N. et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. Clin Infect Dis, v. 44, n. 12, p. 1652-31

<https://doi.org/10.1086/518285>

PALELLA, F. J., JR. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med, v. 338, n. 13, p. 853-60, 1998.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199803263381301>

PARKER, B. A. et al. Effect of statins on skeletal muscle function. Circulation, v. 127, n. 1, p. 96-103, 2013.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101>

PAU, A. K.; GEORGE, J. M. Antiretroviral therapy: current drugs. Infect Dis Clin North Am, v. 28, n. 3, p. 371-402, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>

PEDRO, R. E. et al. Exercise improves cytokine profile in HIV-infected people: A randomized clinical trial. Cytokine, v. 99, p. 18-23, 2017.

<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.019>

PEDRO, R. E. et al. Effects of physical training for people with HIV-associated lipodystrophy syndrome: a systematic review. *J Sports Med Phys Fitness*, v. 57, n. 5, p. 685-694, 2017.

PEETERS, G. et al. Is statin use associated with new joint-related symptoms, physical function, and quality of life? Results from two population-based cohorts of women. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, v. 67, n. 1, p. 13-20, 2015.
<https://doi.org/10.1002/acr.22389>

PHILLIPS, P. S. et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*, v. 137, n. 7, p. 581-5, 2002.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009>

RASMUSSEN, T.A.; TOLSTRUP, M.; SOGAARD, O.S. Rversal of latency as part of a cure for HIV-1. *Trends Microbiol*, v. 24, n. 2, p. 90-97, 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.11.003>

RICHMAN, D. D. et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, v. 317, n. 4, p. 192-7, 1987.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198707233170402>

ROJAS, R.; SCHLICHT, W.; HAUTZINGER, M. Effects of exercise training on quality of life, psychological well-being, immune status, and cardiopulmonary fitness in an HIV-1 positive population. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, v. 25, n. 4, p. 440-455, 2003.
<https://doi.org/10.1123/jsep.25.4.440>

SAMARAS, K. The burden of diabetes and hyperlipidemia in treated HIV infection and approaches for cardiometabolic care. *Curr HIV/AIDS Rep*, v. 9, n. 3, p. 206-17, 2012.
<https://doi.org/10.1007/s11904-012-0124-x>

SCHWARTZ, G. G. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, v. 285, n. 13, p. 1711-8, 2001.
<https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711>

SHIKUMA, C. M. et al. The role of HIV and monocytes/macrophages in adipose tissue biology. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 65, n. 2, p. 151-9, 2014.
<https://doi.org/10.1097/01.qai.0000435599.27727.6c>

SHAH, A.S.V. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. *Circulation*, v. 138, n. 11, p. 1100-1112, 2018
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369>

SHRESTHA, S. et al. HIV, inflammation, and calcium in atherosclerosis. *Arterioscler*

Thromb Vasc Biol, v 34, n. 2, p. 244-50, 2014.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302191>

SIRVENT, P.; MERCIER, J.; LACAMPAGNE, A. New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity. *Curr Opin Pharmacol*, v. 8, n. 3, p. 333-8, 2008.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.12.010>

SMIT, M. et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*, v. 15, n. 7, p. 810-8, 2015.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00056-0)

SMITH, R. L. et. al. Preamture and accelerated aging: HIV or HAART? *Frontiers in genetics*, v. 3, n.1, p. 1-10, 2013
<https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00328>

SMITH, S. C. et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol*, v. 58, n. 23, p. 2432-46, 2011.

STEENBERG, A. et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 285, n. 2, p. E433-7, 2003.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00074.2003>

STRINGER, H. A. et al. Decreased skeletal muscle mitochondrial DNA in patients with statin-induced myopathy. *J Neurol Sci*, v. 325, n. 1-2, p. 142-7, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.12.023>

TABAS, I.; LITCHMAN, A.H. Monocyte macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity*, v. 47, p. 621-634, 2017
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008>

TALEB, S. Inflammation in atherosclerosis. *Arc Cardiovasc Dis*, v. 109, n. 23, p. 708-715, 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.04.002>

TAYLOR, B. A.; THOMPSON, P. D. Muscle-related side-effects of statins: from mechanisms to evidence-based solutions. *Curr Opin Lipidol*, v. 26, n. 3, p. 221-7, 2015.
<https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000174>

THIENEMANN, F.; SLIWA, K.; ROCKSTROTH, J.K. HIV and the heart: the impact of antiretroviral therapy: a global perspective. *Eur Heart J*, v. 34, n. 46, p. 35838-46, 2013.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh3388>

TRAUSTADOTTIR, T.; STOCK, A. A.; HARMAN, S. M. High-dose statin use does not

impair aerobic capacity or skeletal muscle function in older adults. *Age (Dordr)*, v. 30, n. 4, p. 283-91, 2008.

<https://doi.org/10.1007/s11357-008-9070-3>

TRIAANT, V.A. et al. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Clin Endocrinol Metabol*, v. 92, n. 7, p. 2506-12, 2007

<https://doi.org/10.1210/jc.2006-2190>

UNAIDS. UNAIDS DATA 2018. 2018.

UTHMAN, O. A. et al. Statin use and all-cause mortality in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, v. 18, n. 1, p. 258, 2018.

<https://doi.org/10.1186/s12879-018-3162-1>

V, I. et al. Comparison of Serum Lipid Profile in HIV Positive Patients on ART with ART Naive Patients. *J Clin Diagn Res*, v. 8, n. 10, p. CC06-9, 2014.

VAN HALL, G. et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 88, n. 7, p. 3005-10, 2003.

<https://doi.org/10.1210/jc.2002-021687>

VIVANCOS, M. J.; MARTÍNEZ-SANZ, J.; MORENO, S. HIV infection epidemiology: a change of scenery. *European Geriatric Medicine*, p. 1-6, 2019.

VOLBERDING, P. A. et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N Engl J Med*, v. 322, n. 14, p. 941-9, 1990.

WAHEED, S.; ATTA, M. G. Predictors of HIV-associated nephropathy. *Expert Rev Anti Infect Ther*, v. 12, n. 5, p. 555-63, 2014.

<https://doi.org/10.1586/14787210.2014.901170>

WANDELER, G.; JOHNSON, L. F.; EGGER, M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS*, v. 11, n. 5, p. 492-500, 2016.

<https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000298>

WANG, C. Y.; LIU, P. Y.; LIAO, J. K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med*, v. 14, n. 1, p. 37-44, 2008.

<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.11.004>

WANG, H. et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The lancet*, v. 388, n. 10053, p. 1459-1544, 2016.

WITTKE, R. Effect of fluvastatin in combination with moderate endurance training on parameters of lipid metabolism. *Sports Med*, v. 27, n. 5, p. 329-35, 1999.

<https://doi.org/10.2165/00007256-199927050-00004>

YOON, D. et al. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus: A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine (Baltimore)*, v. 95, n. 46, p. e5429, 2016.

<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005429>

ZANETTI, H. R. et al. Non-linear resistance training reduces inflammatory biomarkers in persons living with HIV: A randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci*, v. 16, n. 8, p. 1232-9, Nov 2016.

<https://doi.org/10.1080/17461391.2016.1167962>

ZANETTI, H. R. et al. Nonlinear Resistance Training Enhances the Lipid Profile and Reduces Inflammation Marker in People Living With HIV: A Randomized Clinical Trial. *J Phys Act Health*, v. 13, n. 7, p. 765-70, 2016.

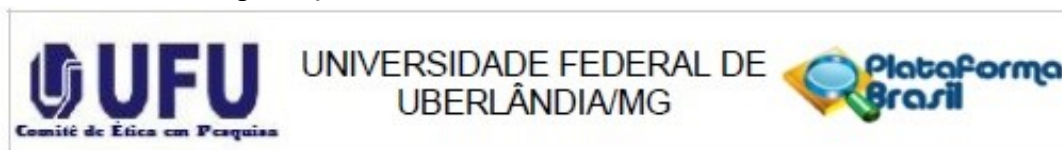
<https://doi.org/10.1123/jpah.2015-0540>

ZHOU, Q.; LIAO, J. K. Pleiotropic effects of statins. - Basic research and clinical perspectives. *Circ J*, v. 74, n. 5, p. 818-26, 2010.

<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0110>

ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprovação Comitê de Ética.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DO USO DE ESTATINA E PRÁTICA REGULAR DE EXERCÍCIO FÍSICO EM PESSOAS INFECTADAS PELO HIV: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado

Pesquisador: ELMIRO SANTOS RESENDE

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 58827516.0.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

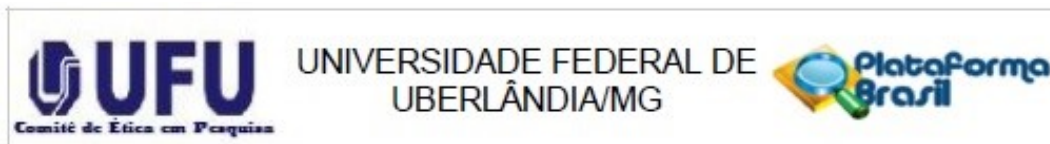
Número do Parecer: 1.864.906

Apresentação do Projeto:

Segundo o protocolo apresenta:

"O uso crônico da Terapia Anti-retroviral (TARV) está associado ao aumento do risco de desenvolvimento de aterosclerose e três vezes o risco de doença arterial coronariana (ESSER et al., 2014). Estudos longitudinais têm demonstrado que pessoas infectadas com HIV apresentam maior quantidade de fatores de risco quando comparados às pessoas não infectadas (ESSER et al., 2013; ISLAM et al., 2012). Ainda mais, a utilização da TARV está associada de forma independente com aumentos de até 26% na taxa de infarto agudo do miocárdio durante os primeiros seis anos de uso. Além disto, estudos prévios têm demonstrado que grande parte das pessoas infectadas com HIV apresentam anormalidade no eletrocardiograma, principalmente sobre o intervalo QT e têm sido associados morte súbita nesta população (REINSCH et al., 2009; SANI; OKEAHIALAM, 2005; SOLIMAN et al., 2011). Pessoas infectadas pelo HIV apresentam quadro de inflamação crônica de baixo grau (ICBG) (KULLER et al., 2008; RAJASURIAR et al., 2013). A liberação crônica desses marcadores inflamatórios contribui para alterações metabólicas e aumento de prevalência de doenças cardiovasculares (FALCAO et al., 2012; GLEESON, 2007; SHIKUMA et al., 2014). Outros fatores como a inatividade física e o comportamento sedentário contribuem de forma elementar para o agravamento desse quadro (PEDERSEN; SALTIN, 2006; WARREN et al., 2010). Dessa maneira,

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 1.854.906

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_726688.pdf	17/10/2016 13:23:53		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_resposta.docx	17/10/2016 13:21:50	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado.docx	17/10/2016 13:21:03	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_.doc	17/10/2016 11:25:01	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	lab_UFU.docx	08/06/2016 10:54:00	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	imepac.docx	06/06/2016 19:17:37	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso_equipe_executiva.pdf	02/06/2016 17:24:28	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CAE.docx	02/06/2016 14:30:04	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Outros	instrumento_coleta_de_dados.docx	02/06/2016 11:48:19	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Outros	lattes_pesquisadores.docx	01/06/2016 15:17:59	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_PB.docx	01/06/2016 15:09:51	ELMIRO SANTOS RESENDE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 13 de Dezembro de 2016

Assinado por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

Anexo 2. Aprovação Registro Brasileiros de Ensaios Clínicos

31/08/2018

Email – hugo.zanetti@hotmail.com

Approved Submission - RBR-4rnq3v

Rebec

ter 09/06/2015 16:37

Para:hugo.zanetti@hotmail.com <hugo.zanetti@hotmail.com>; rebec@icict.fiocruz.br <rebec@icict.fiocruz.br>; dtostes@gmail.com <dtostes@gmail.com>;

Message sent by the site:
Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>

Message:

Url do registro(trial url):<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4rnq3v/>
Numero de Registro (Register Number):RBR-4rnq3v

Prezado Registrante,

Temos o prazer de informar que seu estudo foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

Agradecemos por seu registro e colaboração e, desde já, nos colocamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir, seja em caso de atualização do registro ou, até mesmo, uma nova submissão.

Por favor, não hesite em contactar-nos.

Cordialmente,

ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS
Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807
Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360
Tel: +55(21)3882-9227
www.ensaiosclinicos.gov.br

Dear Registrant,

We are pleased to inform you that your study registered on the Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) has been published.

The ReBEC staff thank you for your subscription and, we are at your entire disposal to clarify any questions that may arise and/or in the event you need to update records or even a new submission.

Anexo 3. Termo de consentimento livre e esclarecido

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DO USO DE ESTATINA E PRÁTICA REGULAR DE EXERCÍCIO FÍSICO EM PESSOAS INFECTADAS PELO HIV: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Alexandre Gonçalves, Elmiro Santos Resende e Hugo Ribeiro Zanetti. Nesta pesquisa nós estamos buscando entender como a associação entre o uso de remédio para diminuir o colesterol e a prática regular de exercício físico modifica a composição corporal, o nível de glicose e colesterol no sangue como também alguns marcadores de inflamação. Para isso, haverá coleta de sangue (cinco tubos de 5 ml) e realização de exames cardiológicos (ecocardiograma e doppler de carótida), antes e após as doze semanas de acompanhamento, sendo estes realizados no Centro de Apoio Especializado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador Hugo Ribeiro Zanetti no Centro de Apoio Especializado, localizado na cidade de Araguari/MG, logo após o encaminhamento médico para a nossa pesquisa. Na sua participação você será convidado a participar de um sorteio, no qual poderá ser sorteado para quatro grupos diferentes: (I) grupo terapia antirretroviral + placebo; (II) grupo terapia antirretroviral + estatina; (III) grupo terapia antirretroviral + placebo + exercício físico e; (IV) grupo terapia antirretroviral + estatina + exercício físico. Todos os grupos serão acompanhados durante doze semanas (três meses). Os grupos com exercício físico realizarão treinamento físico três vezes por semana (segunda/quarta/sexta ou terça/quinta/sábado) com duração aproximada de uma hora por sessão, realizada no Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos. Caso você seja sorteado para os grupos que não pratiquem exercício físico e/ou seja placebo, após o período de pesquisa, você será convidado a participar destes grupos. Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa. O transporte referente ao seu deslocamento para a realização dos exames bem como para o treinamento físico será garantido pelos pesquisadores responsáveis. Os riscos consistem em apresentar desconforto na coleta de sangue e/ou apresentar dores musculares nas primeiras sessões de exercício físico. Os benefícios serão o controle dos níveis de glicose (açúcar), colesterol e dos marcadores de inflamação bem como a melhoria da composição corporal. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. A sua identidade permanecerá em sigilo e a apresentação dos dados dessa pesquisa será realizada em forma de códigos contendo números e letras para que não ocorra sua identificação. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Alexandre Gonçalves (34) 3249-3900, Elmiro Santos Resende (34) 3239-4893 e/ou Hugo Ribeiro Zanetti (34) 3249-3900 no Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos localizado na Avenida Minas Gerais, 1889 – Centro – Araguari/MG. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131

Uberlândia, dede 201.....

Alexandre Gonçalves

Elmiro Santos Resende

Hugo Ribeiro Zanetti

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

Anexo 4. Planilha De Treinamento

Número ID: (_____)

Data: ____/____/____

TREINO A

Exercício	Série x Repetição	Intervalo	Carga	Repetições		
Agachamento	3 x 4 – 6	2' – 3'				
Supino Reto	3 x 4 – 6	2' – 3'				
Flexora	3 x 4 – 6	2' – 3'				
Puxada Frontal	3 x 4 – 6	2' – 3'				
Panturrilha	3 x 4 – 6	2' – 3'				
Desenvolvimento de Ombro	3 x 4 – 6	2' – 3'				
Treinamento Aeróbico	85% FC: _____ 90% FC: _____		7 x 30 seg : 1 min			

Data: ____/____/____

TREINO B

Exercício	Série x Repetição	Intervalo	Carga	Repetições		
Agachamento	3 x 15 – 20	30'' – 45''				
Supino Reto	3 x 15 – 20	30'' – 45''				
Flexora	3 x 15 – 20	30'' – 45''				
Puxada Frontal	3 x 15 – 20	30'' – 45''				
Panturrilha	3 x 15 – 20	30'' – 45''				
Desenvolvimento de Ombro	3 x 15 – 20	30'' – 45''				
Treinamento Aeróbico	50% FC: _____ 70% FC: _____		6 x 2 min : 1 min			

Data: ____/____/____

TREINO C

Exercício	Série x Repetição	Intervalo	Carga	Repetições		
Agachamento	3 x 8 – 12	1' – 1'30''				
Supino Reto	3 x 8 – 12	1' – 1'30''				
Flexora	3 x 8 – 12	1' – 1'30''				

Puxada Frontal	3 x 8 – 12	1' – 1'30''				
Panturrilha	3 x 8 – 12	1' – 1'30''				
Desenvolvimento de Ombro	3 x 8 – 12	1' – 1'30''				
Treinamento Aeróbico	60% FC: _____ 25 minutos					

Anexo 5. Questionário para caracterização da amostra

SOBRE VOCÊ

Antes de começar, nós gostaríamos de solicitar que você respondesse umas poucas perguntas gerais sobre sua pessoa: circulando a resposta correta ou preenchendo os espaços oferecidos.

Qual é o seu sexo? ☐ Masculino ☐ Feminino

Quantos anos você tem? _____ (idade em anos)

Qual é o grau de instrução mais elevado que você atingiu?

☐ Nenhum ☐ 1º grau ☐ 2º grau ☐ 3º grau

Qual é o seu estado civil?

☐ Solteiro ☐ Casado ☐ Vivendo como casado ☐ Separado ☐ Divorciado ☐ Viúvo

Como está a sua saúde?

☐ Muito ruim ☐ Ruim ☐ Nem ruim, nem boa ☐ Boa ☐ Muito boa

Você se considera doente atualmente?

☐ Sim ☐ Não

Se você acha que algo não está bem consigo próprio, o que você acha que é? _____

Por favor, responda às perguntas abaixo se elas se aplicam a você:

Qual é o seu estágio de HIV? ☐ Assintomático ☐ Sintomático ☐ AIDS

Em que ano você fez o primeiro teste HIV positivo? _____

Em que ano você acha que foi infectado? _____

Como você acha que foi infectado pelo HIV? (marque apenas um):

☐ Sexo com homem ☐ Sexo com mulher ☐ Injetando drogas ☐ Derivados de sangue ☐ Outro (especifique) _____

Anexo 6. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Nome: _____
 Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL – CELAFISCS -
 INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL
 Tel-Fax: – 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br
 Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____ horas _____ minutos

PERGUNTA SOMENTE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO

5. Você já ouviu falar do Programa Agita São Paulo? () Sim () Não

6. Você sabe o objetivo do Programa? () Sim () Não

Anexo 7. Autorização Universidade Federal do Triângulo Mineiro



Mem. nº191/2017/GEP/HC/UFTM.

Em 24 de agosto de 2017.

Ào Dr. Elmiro Santos Resende e Dr. Edmar Lacerda Mendes

Assunto: Autorização de projeto de pesquisa

1. Acusamos o recebimento de sua solicitação para realizar de projeto de pesquisa intitulado: “EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DO USO DE ESTATINA E PRÁTICA REGULAR DE EXERCÍCIO FÍSICO EM PESSOAS INFECTADAS PELO HIV: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado”, juntamente com a documentação abaixo descrita:

- Formulário eletrônico da Gerência de Ensino e Pesquisa preenchido (PDF);
- Carta de ciência do Setor/Unidade-HC/UFTM/Filial Ebserh, onde será

realizada a pesquisa.

2. Em vista disso, damos também o nosso “de acordo”, desejando pleno êxito em sua pesquisa, ressaltando que:

- O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, cuja cópia do parecer deverá ser encaminhada a esta Gerência.
- Envio de relatórios parcial(is) (semestral) e final a contar da data de registro na GEP.
- Os relatórios devem ser preenchidos no formulário online: <https://goo.gl/forms/OlinSeAWIXfcmZTL2>
- É necessário apresentar, quando solicitado, o documento de registro do projeto ao(s) setor(es) do HC em que a pesquisa será realizada. Este documento será enviado a Vsa. após a submissão no CEP e encaminhamento para esta Gerência do número CAAE e situação do projeto(em análise, aprovado, reprovado ou retirado).

Atenciosamente,

Prof. Dr. Dalmo Correia Filho
Gerente de Ensino e Pesquisa/HC/UFTM-EBSERH- filial

Dr. Dalmo Correia Filho
Gerente de Ensino e Pesquisa
HC-UFTM