

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

WLALDEMIR ROBERTO DOS SANTOS

**LIPODISTROFIA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: FISIOPATOLOGIA E
TRATAMENTO**

Recife

2018

WLALDEMIR ROBERTO DOS SANTOS

**LIPODISTROFIA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: FISIOPATOLOGIA E
TRATAMENTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Área de Concentração Ciências, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutor em Ciências biológicas.

Área de Concentração: Ciências Biológicas

Orientador: Prof. Dr. Valdir de Queiroz Balbino

Recife

2018

Catálogo na fonte:

Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia - CRB-4/1788

Santos, Wlaldemir Roberto dos

Lipodistrofia em pessoas vivendo com HIV / AIDS : fisiopatologia e tratamento /
Wlaldemir Roberto dos Santos. - 2018

46 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Valdir de Queiroz Balbino.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de
Biociências. Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, Recife,
2018.

Inclui referências e anexos.

1. Aids (Doença). 2. Síndromes de deficiência imunológica. I. Balbino,
Valdir de Queiroz (Orientador). II. Título.

616.9792

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2019 - 010

WLALDEMIR ROBERTO DOS SANTOS

LIPODISTROFIA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Área de Concentração Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 19/12/2018

Banca Examinadora:

Dr. Valdir de Queiroz Balbino
Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Moises Thiago de Souza Freitas
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Wilson José da Silva Junior
Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Yara Lucy Fidelix
Centro Universitário FBV Wyden

RESUMO

A terapia antirretroviral modificou a aids de uma doença letal para crônica. Contudo, efeitos adversos surgiram, entre eles, a síndrome da lipodistrofia, caracterizada pela má distribuição da gordura corporal e alterações metabólicas. A lipodistrofia pode ser classificada em lipodistrofia adquirida e genética. No mais, receptores relacionados com a inflamação que podem estar associados à lipodistrofia, entre estes destaca-se o gene CCR5. Não existe tratamento para a lipodistrofia, porém, a literatura descreve que o exercício físico ajudar no seu controle. Deste modo, avaliar genes associados a lipodistrofia genética em pessoas vivendo com HIV/aids, visa contribuir para diagnóstico prévio e, com isso, poder contribuir para indicativo de intervenção com o exercício físico para melhor enfrentamento/controle da lipodistrofia e, conseqüentemente, maior longevidade e qualidade de vida. O estudo teve como objetivo verificar possíveis associações entre polimorfismos genéticos na susceptibilidade da lipodistrofia e o impacto do exercício físico como tratamento não medicamentoso. Com os resultados observamos que a prevalência da lipodistrofia foi de 59,70%, sendo 37,80% lipoatrofia, 30,40% lipohipertrofia e 31,80% lipodistrofia mista. A maior incidência da lipodistrofia ocorre em homens (64,90%), tendo um destaque em indivíduos sedentários (64,00%). Não foi encontrada associação significativa entre a o CCR5 Δ 32. Contudo, nos indivíduos homozigotos selvagens o sexo masculino foi mais susceptível ao desenvolvimento da lipodistrofia (OR 1.78 (1.04 – 3.04), $p = 0.0350$). Referente ao tratamento, indivíduos com lipodistrofia, quando submetidos há 12 semanas de treinamento de força, tiveram aumento dos linfócitos T CD4 %, redução da glicemia, colesterol total, triglicerídeos e aumento da fração HDL-colesterol. No mais, o treinamento aumentou de maneira significativa a densidade óssea em todas regiões mensuradas; coluna lombar (3,28%; $p = 0,012$), cabeça do fêmur (8,45%; $p = 0,044$) e 1/3 distal do rádio (5,41%; $p = 0,035$). Desta maneira, os resultados obtidos sugerem o treinamento de força, pode ser utilizado para o controle da lipodistrofia, principalmente em homens, que apresentam maior incidência e parecem ser mais susceptíveis.

Palavras- chave: HIV/aids. Lipodistrofia. Tratamento.

ABSTRACT

Antiretroviral therapy has modified AIDS from a lethal to chronic disease. However, adverse effects have arisen, among them, the syndrome of lipodystrophy, characterized by poor distribution of body fat and metabolic alterations. Lipodystrophy can be classified into acquired and genetic lipodystrophy. In addition, inflammation-related receptors that may be associated with lipodystrophy, among which the CCR5 gene stands out. There is no treatment for lipodystrophy, but the literature describes that physical exercise helps in its control. Thus, to evaluate genes associated with genetic lipodystrophy in people living with HIV / AIDS, aims to contribute to a previous diagnosis and, therefore, to contribute to the indicative of intervention with physical exercise to better coping / control of lipodystrophy and, consequently, greater longevity and quality of life. The study aimed to verify possible associations between genetic polymorphisms in the susceptibility of lipodystrophy and the impact of physical exercise as non - drug treatment. With the results we observed that the prevalence of lipodystrophy was 59.70%, being 37.80% lipoatrophy, 30.40% lipohypertrophy and 31.80% mixed lipodystrophy. The highest incidence of lipodystrophy occurs in men (64.90%), with a prominence in sedentary individuals (64.00%). No significant association was found between CCR5 Δ 32. However, in male homozygous individuals the male sex was more susceptible to the development of lipodystrophy (OR 1.78 (1.04 - 3.04), $p = 0.0350$). Regarding the treatment, individuals with lipodystrophy, when submitted 12 weeks of strength training, had an increase in CD4 + T lymphocytes, reduction in glycemia, total cholesterol, triglycerides and an increase in the HDL-cholesterol fraction. In addition, training significantly increased bone density in all regions measured; (3.28%, $p = 0.012$), femoral head (8.45%, $p = 0.044$) and distal 1/3 of the radius (5.41%, $p = 0.035$). In this way, the results suggest strength training, can be used to control lipodystrophy, especially in men, who present a higher incidence and appear to be more susceptible.

Keywords: HIV / AIDS. Lipodystrophy. Treatment.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	9
2.1	AIDS: ETIOLOGIA E EPIDEMIA.....	9
2.2	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	10
2.3	SÍNDROME DA LIPODISTROFIA.....	10
2.3.1	Prognóstico, diagnóstico e tratamento.....	14
3	CCR5 Δ 32 POLYMORPHISMS ANALYSIS ON LIPODYSTROPHY SYNDROME DEVELOPMENT IN PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS	16
3.1	INTRODUCTION	16
3.2	MATERIALS AND METHODS	17
3.2.1	Study design and sample.....	17
3.2.2	Polimerase chain reaction (PCR).....	18
3.2.3	Data analysis	18
3.3	RESULTS AND DISCUSSION.....	18
4	STRENGTH TRAINING EFFICIENCY ON PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS IMMUNOMETABOLISM.....	22
4.1	INTRODUCTION	22
4.2	METHODS.....	22
4.2.1	Study design and sample selection	22
4.2.2	Training protocol	23
4.2.3	Materials	24
4.2.4	Statistical analysis	25
4.3	RESULTS	26
4.4	DISCUSSION.....	27
5	DISCUSSÃO GERAL	30
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
	REFERÊNCIAS	34
	ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA UFPE	41
	ANEXO B – PARECER COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA HC/FMRP-USP ...	46

1 INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus que afeta os linfócitos T auxiliares (EWALD, 2008), a sua infecção causa a desestruturação imune provocando a aids (síndrome da imunodeficiência adquirida), caracterizada pela ocorrência de infecções oportunistas e doenças malignas raras (CHIN et al., 2002). Segundo UNAIDS (2017), 36,7 milhões de pessoas estariam com HIV no mundo. No Brasil, estima-se que aproximadamente 718 mil pessoas vivem com o HIV/aids (PVHA), dos quais 80% (574 mil) tem a consciência da sua condição viral (BRASIL, 2013).

Diversos avanços na medicina possibilitaram a introdução da terapia antirretroviral (TARV) que foi capaz de modificar a atuação do vírus no organismo passando a doença de letal para crônica (MALTA et al., 2009). Entretanto, a TARV possui efeitos adversos, dentre esses, a síndrome da lipodistrofia, que é caracterizada má distribuição da gordura corporal e alterações metabólicas (LINDEGAARD et al., 2008).

A má distribuição da gordura corporal provoca alterações significantes na imagem corporal, surgindo, também, as consequências psicológicas causadas pela insatisfação com o próprio corpo (KOTLER, 2003), tornando a lipodistrofia uma das causas de abandono do tratamento com a TARV (PATON et al., 2002).

A lipodistrofia vem sendo descrita de duas maneiras, adquirida e genética, podendo ter prevalência de até 80,0% em algumas populações (PATON et al., 2002). A lipodistrofia adquirida está relacionada a efeitos adversos da TARV, outros fármacos combinados, carga viral, idade e estilo de vida inadequado. Já a lipodistrofia genética, está associada a polimorfismos genéticos (SINHA, 2014; STEARS; HAMES, 2014), correceptores relacionados com a inflamação que podem estar associados à síndrome da lipodistrofia, entre estes destaca-se o CCR5, (GROVE et al., 2014).

Apesar da importância da lipodistrofia, até o momento, não há tratamento comprovado em PVHA (LINDEGAARD et al., 2008). Contudo, tem sido descrito que a prática de exercícios físicos regulares ajuda no controle das manifestações provocadas pela infecção viral e nas alterações ocasionadas pela lipodistrofia.

Sendo, que o treinamento de força tem sido amplamente utilizado para tratamento da lipodistrofia. (ACSM, 2002; LINDEGAARD et al., 2008; SANTOS et al., 2013).

Deste modo, avaliar genes associados às alterações morfológicas e metabólicas da síndrome da lipodistrofia, como o polimorfismo do CCR5, visa contribuir para diagnóstico prévio com marcadores de susceptibilidade à doença. Assim, o marcador poderia servir como uma ferramenta para determinar a necessidade de intervenção com o exercício físico para melhor enfrentamento/controle da síndrome e, assim, poder contribuir para maior adesão a TARV e, consequentemente, maior longevidade e qualidade de vida.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 AIDS: ETIOLOGIA E EPIDEMIA

O HIV é um retrovírus humano que infecta os linfócitos T auxiliares, que possuem o receptor CD4 em sua membrana e coordenam a resposta imune, além da ativação de um perfil de produção de citocinas que é utilizada pelo vírus para a sua maior vantagem replicativa (EWALD, 2008).

Os primeiros casos de infecção pelo HIV foram identificados em 1977 na África central, nos Estados Unidos e no Haiti (BRASIL, 2013). O vírus foi inicialmente identificado em homens homossexuais, usuários de drogas injetáveis, hemofílicos e em politransfundidos, que apresentavam raras doenças oportunistas, tais como: pneumonia por *Pneumocystis carinii*; infecções por microbactérias atípicas; neurotoxoplasmose; infecções fúngicas invasivas; sarcoma de *kaposi* e linfoma não-*hodgkin* (BRASIL, 2013; CDC, 1986; GOTTLIEB et al., 1981).

Somente em 1982 a síndrome causada pela infecção HIV foi denominada como aids (BRASIL, 2013; CDC, 1986). Apesar dos avanços no que concerne a prevenção e tratamento da infecção pelo HIV continua a causar considerável impacto na saúde pública mundial, principalmente em países em desenvolvimento, sendo considerado um grande problema para a saúde pública, em função do seu caráter pandêmico, gravidade e alta taxa de letalidade quando não tratada (SHARP; HAHN, 2011). Segundo UNAIDS (2017), 36,7 milhões de PVHA no mundo, sendo que no Brasil, estima-se que aproximadamente 718 mil casos, dos quais 80% (574 mil) tem a consciência da sua condição viral (BRASIL, 2013).

Décadas após os estudos iniciais determinarem as vias de transmissão do HIV, dados epidemiológicos continuam a apontar três modos principais de contágio: contato sexual, exposição sanguínea, principalmente em usuários de drogas injetáveis e transfusões, além da transmissão vertical (FEITOSA et al., 2008).

A infecção pelo HIV resulta numa ampla variação de manifestações clínicas, começando com uma fase assintomática que pode persistir por vários anos (CHIN et al., 2002). Após este período, devido a persistente replicação viral, inicia-se a destruição e diminuição progressiva da imunidade celular, possibilitando o estabelecimento de diversas manifestações de doenças oportunistas, caracterizando a aids (VANABLE et al., 2006). Neste estágio da doença, o sistema imunológico do

hospedeiro infectado já não é mais capaz de controlar a proliferação de microrganismos oportunistas ou desenvolvimento de neoplasias, as quais raramente causam doença em indivíduos imunocompetentes (LIN et al., 2001; LUNDGREN; BORGES; NEATON, 2018). Contudo, a progressão da doença pode ser influenciada por fatores como a idade, sexo, raça, etnia, histórico de tratamento e comportamento (MARFATIA; PANDYA, 2014).

A infecção pelo HIV pode ser detectada com, pelo menos, 30 dias após a exposição do indivíduo. A confirmação é feita através da detecção de anticorpos reagentes ao HIV ou pela presença de antígenos, pelos exames laboratoriais: ELISA, imunofluorescência indireta, *imunoblot*, *western blot* e o teste rápido (KNAPP; HAGEDORN; ANAYA, 2014).

2.2 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Diversos avanços na medicina possibilitaram a introdução da TARV que modifica a atuação do vírus no organismo, passando a doença de letal para crônica (MALTA et al., 2009). Sendo a TARV uma combinação terapêutica de inibidores de protease (IP), inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRAN) e inibidores da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo - ITRNN (STASZEWSKI et al., 2001). Entretanto, a TARV não é capaz de erradicar a infecção pelo HIV, sendo necessária a manutenção prolongada deste regime terapêutico para o controle da multiplicação viral (UIP; STRABELLI, 2006).

Efeitos adversos têm sido associados ao uso da TARV, alguns relacionados ao início de tratamento, tais como dores de cabeça, náuseas, distensão abdominal e diarreia, que pode ser transitória ou pode persistir por toda a terapia (MONTESSORI, 2004). Outros efeitos surgem com o uso prolongado da TARV, como a lipodistrofia (MERCK MANUAL, 2018).

2.3 SÍNDROME DA LIPODISTROFIA

A lipodistrofia se destaca por alterações morfológicas (má distribuição da gordura corporal) e alterações metabólicas, sendo descrita como adquirida e genética, podendo ter prevalência de até 80,0% em algumas populações (PATON et al., 2002). A lipodistrofia adquirida está relacionada a efeitos adversos da TARV, carga viral, idade e estilo de vida inadequado. Já, a lipodistrofia genética, esta associada a polimorfismos genéticos (SINHA, 2014; STEARS; HAMES, 2014).

As alterações morfológicas se manifestam pela lipoatrofia, lipohipertrofia e mista. A lipoatrofia se caracteriza por perda de gordura subcutânea na face, no glúteo, nos membros superiores e inferiores. A lipohipertrofia, por sua vez, distingue-se por aumento da gordura abdominal, concentração de gordura na região dorso cervical, ginecomastia nos homens e aumento das mamas nas mulheres. Os indivíduos podem apresentar apenas uma das manifestações, ou ambas, sendo denominada de forma mista (SIMHA, 2014). Com relação à prevalência, a lipoatrofia ocorre em 62,5% das PVHA, lipohipertrofia 8,3% e a forma mista 29,2% (JUSTINA et al., 2014). No mais, podem ocorrer alterações metabólicas como o aumento de triglicerídeos, colesterol total, LDL-colesterol, glicemia, redução dos níveis de HDL-colesterol e de cálcio (SIMHA, 2014; STEARS; HAMES, 2014).

Alterações na gordura corporal, de uma maneira geral, não apresentam riscos substanciais à saúde, porém, estas mudanças poderão estigmatizar as pessoas sendo uma fonte potencial de estresse, provocando vergonha e receio de se expor publicamente e impedindo muitas vezes que esse indivíduo busque o convívio social. Isto os afeta psicologicamente, contribuindo para a diminuição da adesão ao tratamento antirretroviral. Por outro lado, as alterações metabólicas, não controladas, aumentam a possibilidade de o paciente desenvolver um acidente vascular encefálico (AVE) ou alguma doença coronariana (CARR, 2003; HADIGAN et al., 2001).

Em relação à sua etiologia, a lipodistrofia adquirida é apontada com maior incidência decorrente da utilização da TARV. Liang (2001) mostrou que alguns inibidores de protease inibem o mecanismo de absorção da glicose no músculo, por inibição da molécula GLUT4, resultando no aumento de gordura sérica e lipohipertrofia. Outros estudos apontam que os ITRAN e ITRNN provocam toxicidade mitocondrial, afetando as funções das mitocôndrias, estando associada ao desencadeamento da lipoatrofia, resistência à insulina e dislipidemias (BLÜMER et al., 2008; GALLANT et al., 2006).

A lipodistrofia genética foi associada a mutações em genes nucleares e mitocondriais (ALENCASTRO et al., 2012) em pacientes imunocompetentes (DIEHL et al., 2008) e imunodeprimidos, descrita como síndrome de *Berardinelli-Seip*, que apresenta padrão de herança autossômica recessiva, característico da população europeia (GARG, 2004). Além da síndrome de *Berardinelli-Seip*, a literatura também descreve a síndrome *Dunnigan* (GARG, 2000; VANTYGHEM et al., 2004), que

apresenta o gene autossômico dominante, descrita como lipodistrofia familiar parcial, que afeta diversos grupos étnicos, tendo grande prevalência nas mulheres.

Em relação aos genes associados a lipodistrofia genética de caráter autossômico recessivo, a síndrome descrita como *Berardinelli-Seip*, está ligada às mutações nos genes BSCL2, localizado no cromossomo 11, BSCL1 e AGPAT2, ambos localizados no cromossomo 9, que estão envolvidos na síntese do triglicerídeos e adipócitos de gordura, característica da lipohipertrofia (CAPEAU et al., 2007; FARDET; VIGOUROUXA; CAPEAU, 2013).

A lipodistrofia genética de caráter autossômico dominante está ligada ao gene LMNA, localizado no cromossomo 1, e ao PPARG, presente no cromossomo 3, intitulada de síndrome *Dunnigan*, que tem como característica redução do tecido adiposo subcutâneo no glúteo e nas extremidades (lipoatrofia) e acúmulo de tecido adiposo na região cervical (lipohipertrofia), sendo que a lipohipertrofia também foi associada os genes PLIN1 e CIDEC (FARDET; VIGOUROUXA; CAPEAU, 2013; GARG, 2004; VANTYGHM et al., 2004).

Além dos fatores genéticos acima citados, os polimorfismos genéticos nos genes IRS1, LDLR e APOE foram associados a lipodistrofia em PVHA, sendo o IRS1 associado a redução da gordura nos membros superiores e inferiores (lipoatrofia) e o LDLR e APOE ao aumento na gordura corporal (lipohipertrofia), indicados como marcadores de predisposição para síndrome da lipodistrofia (EGAÑA-GORRÓN et al., 2014). Alguns SNPs (do inglês *single nucleotide polymorphism*, ou do português polimorfismo de nucleotídeo único) identificados se apresentaram em equilíbrio de ligação com genes que associados a doenças específicas, sendo de extrema utilidade para o desenvolvimento de marcadores de diagnóstico ou prognóstico para doenças (KNIGHT, 2001).

A etnia também está associada à predisposição de diversas doenças (ADEKOYA; TRUMAN; AJANI, 2014). Estudos relatam diferenças entre a ocorrência de determinadas doenças, sua evolução clínica e a resposta ao tratamento, a depender do grupo étnico ou região geográfica considerada (ADEKOYA; TRUMAN; AJANI, 2014; JUSTINA et al., 2014). Desta forma, a avaliação dos marcadores informativos de ancestralidades (AIMs, do inglês *Ancestry Informative Markers*, ou do português Marcadores Informativos de Ancestrais) assim denominados por apresentarem frequências diferentes entre os grupos étnicos ou regiões geográficas, são de extrema utilidade para auxiliar no tratamento e acompanhamento da doença.

Ademais, existem coreceptores relacionados com a inflamação que podem ter associação com a lipodistrofia, mas que ainda não foram comprovados; entre estes destaca-se o coreceptor CC-quimiocina 5 (CCR5), que é uma proteína de 40,6 kDa constituída por 352 aminoácidos, sendo expressa pelo gene CCR5 mapeado na região p21.3 do cromossomo 3 organizado em quatro éxons e dois introns (LIU et al., 1996). O CCR5 é correceptor de quimiocinas que possui uma estrutura com sete domínios transmembranares, que se ligam a quimiocinas, macrófagos e regulamenta a ativação de células T, sendo o cofator para entrada de cepas do HIV nas células hospedeiras (GROVE et al., 2014; TAM et al., 2016). A interação com as células T e macrófagos, incluem os que constituem o tecido adiposo, podendo levar a uma modificação para um fenótipo mais pró-inflamatório, contribuindo para alterações lipídicas, glicêmicas e da deposição de gordura (CASTILHOS et al., 2015; EGAÑA-GORROÑO et al., 2014), que são alterações características da lipodistrofia.

Porém, entrada de cepas do HIV nas células hospedeiras não foram apresentadas em todos indivíduos expostos ao HIV, resistência causada por uma mutação no gene que codifica o CCR5 (LIU et al., 1996). Uma deleção de 32 pares de bases, conhecida como mutação CCR5 delta 32 (CCR5 Δ 32), causa alteração na fase de leitura durante a tradução, o alelo mutante contém 215 aminoácidos, enquanto o alelo selvagem possui 352 aminoácidos, o que gera então uma proteína truncada que não pode ser detectada na superfície celular (DEAN et al., 1996; LIU et al., 1996; SAMSON et al., 1996). Esta mutação tem característica autossômica recessiva, portanto os indivíduos heterozigotos para a CCR5 Δ 32 ainda conseguem expressar, de maneira diminuída, os receptores, favorecendo uma progressão lenta do HIV, enquanto os indivíduos homozigotos para a mutação, apresentam ausência do coreceptor CCR5 não manifestando o HIV (SAMSON et al., 1996). Assim, os níveis inflamatórios parecem sofrer influências da deleção CCR5 Δ 32, podendo estar mais susceptíveis para indivíduos homozigoto selvagens do CCR5 e, consequentemente, para manifestação da lipodistrofia. No Brasil a frequência heterozigoto varia de 6,8% a 14,2% na população caucasiana, 1,0% a 6,4% na população descendente de africanos e de 0,4% a 2,2% na população indígena (BOLDT et al., 2009).

A influência dos fatores genéticos da lipodistrofia em PVHA ainda não foi completamente elucidada. Desta forma, são necessários estudos que avaliem genes associados às alterações morfológicas e metabólicas da síndrome da lipodistrofia,

como o polimorfismo do gene CCR5, visando contribuir para diagnóstico prévio com marcadores de susceptibilidade à doença e, assim, poder levar a novas estratégias para prevenir e gerenciar complicações, diminuindo a evasão do tratamento ao longo do tempo e proporcionando maior longevidade e qualidade de vida às pessoas vivendo com HIV/aids.

2.3.1- Prognóstico, diagnóstico e tratamento

As alterações metabólicas ocasionadas pela lipodistrofia podem representar riscos substanciais à vida da PVHA, aumentando a chance de aparecimento de eventos como acidente vascular encefálico (AVE) ou doenças coronarianas (FARDET; VIGOUROUXA; CAPEAUA, 2013; GIUSEPPE et al., 2014; STEARS; HAMES, 2014). Por outro lado, as alterações morfológicas poderão estigmatizar as pessoas acometidas, sendo uma fonte potencial de estresse ao provocar embaraço e receio de se expor publicamente e impedindo muitas vezes que esse indivíduo busque o convívio social. Isto os afeta psicologicamente, contribuindo para a diminuição da adesão a TARV (SANCHES et al., 2009).

O diagnóstico da lipodistrofia em PVHA não é encontrado de maneira clara na literatura, mesmo sendo sua manifestação definida como má distribuição da gordura corporal e alterações metabólicas. A literatura relata que o diagnóstico é realizado a partir das alterações da gordura corporal, autorrelato do paciente e o laudo do avaliador. Este é realizado durante o exame físico dos braços, pernas, rosto, abdômen e região cervical (ALENCASTRO et al., 2012; STEARS; HAMES, 2014; SUTINEN; YKI-JARVINEN; 2007). Devido à escassez de diagnóstico, são necessários novos estudos, encorajando a busca de marcadores genéticos para um diagnóstico prévio da doença

Referente ao tratamento, não há um consenso sobre o melhor recurso terapêutico (GUARALDI et al., 2008). A respeito das alterações morfológicas, vêm sendo utilizado hormônio de crescimento humano, esteroides anabolizantes, cirurgias plásticas e exercício físico regular, sendo o exercício também utilizado para o controle das alterações metabólicas, associado ao tratamento medicamentoso (FARDET; VIGOUROUXA; CAPEAUA, 2013; SANTOS et al., 2013). Sendo assim, o exercício físico vem se destacando como método eficiente na melhora na redistribuição da gordura corporal, controle de alterações metabólicas (ACSM, 2002) e melhora da autoimagem, proporcionando uma melhor condição emocional ao

paciente e, conseqüentemente, melhorando sua qualidade de vida (FILLIPAS et al., 2006).

Dentre os métodos de exercício, o treinamento de força, popularmente designado por musculação, caracterizado como sendo a realização de exercícios de contração muscular contra uma resistência externa (peso), é apontado como um importante recurso utilizado para minimizar os danos causados pela infecção do HIV e as alterações causadas pela lipodistrofia, uma vez que o mesmo promove aumento da densidade mineral óssea, ganho de força, resistência muscular e, conseqüentemente, a hipertrofia muscular, redução e melhora na redistribuição de gordura corporal, resultando na melhor harmonia da composição corporal, melhorando a autoestima, sociabilização e qualidade de vida (ACSM, 2002; FILLIPAS et al., 2006; LINDEGAARD et al., 2008), podendo impactar positivamente na melhora do sistema imunológico (SOARES et al., 2011) e controle de doenças crônicas com implicações cardiovasculares, reduzindo os níveis de glicídios e lipídios circulantes no sangue (LINDEGAARD et al., 2008; YARASHESKI et al., 2001, 2011).

Tendo em vista que: 1) existe um grande número de PVHA que apresentam a lipodistrofia; 2) as alterações morfológicas e metabólicas aumentam o risco de doenças cardiovasculares, reduzindo a qualidade de vida e longevidade; 3) fatores genéticos apresentam grande influência no aparecimento da lipodistrofia; 4) não há um diagnóstico prévio e fidedigno para a lipodistrofia; 5) marcadores genéticos como instrumento de diagnóstico poderá facilitar o enfrentamento da lipodistrofia na busca de tratamentos específicos e prévios e, assim, atuando no controle do HIV com maior adesão a TARV e melhora da qualidade de vida, impactando na longevidade; 6) o exercício físico pode contribuir diretamente para o controle/prevenção da lipodistrofia. Este estudo, pretende contribuir com a análise do polimorfismo genético na lipodistrofia em PVHA e o impacto do exercício físico na lipodistrofia. Assim, o estudo pode convir a encorajar a utilização do polimorfismo genético para o diagnóstico da lipodistrofia, colaborando para prevenção e o tratamento não medicamentoso com a prática do exercício físico.

3 CCR5 Δ 32 POLYMORPHISMS ANALYSIS ON LIPODYSTROPHY SYNDROME DEVELOPMENT IN PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS

3.1 INTRODUCTION

The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is an infectious disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV) considered a major issue to public health due to its pandemic character, its gravity and high mortality rate, when untreated (SHARP; HAHN, 2011). HIV causes a dysfunction on the immune system, acting particularly on TCD4 cells allowing the emergence of opportunistic infections, cancer and central nervous system degeneration (LUNDGREN; BORGES; NEATON, 2018). Despite the advances in the prevention of the infection, HIV continues to cause a big impact on global public health, mainly in developing countries.

However, the antiretroviral therapy (HAART) turned a fatal disease into chronic, but it has many adverse reactions and among them the lipodystrophy syndrome (MONTESSORI et al., 2004; MERCK MANUAL, 2018), which is characterized by abnormal fat deposition and metabolic changes (PATON et al., 2002). The changes in fat deposition may display lipoatrophy, reduction in face, gluteal and member fat; lipohypertrophy, accumulation in abdominal, neck and thoracical fat and; mixed lipodystrophy, a combination of both (JUSTINA et al., 2014). The metabolic changes can be triglycerides increase, total cholesterol, LDL-cholesterol, glycemic and reduction on HDL-cholesterol (SIMHA, 2014).

Besides being characterized as a side effect of TARV, genetic factors are important to lipodystrophy development, as Dunnigan family partial lipodystrophy, a rare autosomal dominant and Berardinelli-Seip syndrome, an autosomal recessive disorder (FOSS-FREITAS, et al., 2018). Another genetic factors as coreceptors related to inflammation may be associated to lipodystrophy, yet not established, and among them the coreceptor CC-chemokine 5 (CCR5), a 40,6 kDa protein made of 352 amino acids, expressed by CCR5 gene, mapped in chromosome 3 p21.3 region is of particular interest (LIU et al., 1996).

CCR5 is a chemokine coreceptor with seven transmembrane domains that bind to chemokines, macrophages and regulates T cell activation, being the cofactor to HIV strains to enter the host's cells (GROVE et al., 2014; TAM et al., 2016). Interaction between T cells and macrophages, including the one on adipose tissue, leading to a modification to a proinflammatory state, contributing to lipidic, glycemic

and fat deposition changes (EGAÑA-GORROÑO et al., 2014; CASTILHOS et al., 2015), that are typical changes of lipodystrophy.

However, the entering of HIV on host cells are not present in all individuals exposed to HIV, this resistance is caused by a mutation in the gene that codes CCR5. A 32 pair of bases deletion, known as CCR5 delta 32 mutation (CCR5 Δ 32), causing a change in the translation, from a 193 bases on the wild allele to 161 in the mutant allele, creating a trunked protein that cannot be detected on cellular surface (LIU et al., 1996). This mutation is a recessive autosomic, so the heterozygotes to CCR5 Δ 32 still expresses, in minor extent, the receptors, causing a slower progression of HIV, while homozygotes to the mutation, does not present the coreceptor CCR5, thus not being infected by HIV (SAMSON et al., 1996). Thus, the inflammatory levels can be influenced by the deletion CCR5 Δ 32, that can be a precursor to lipodystrophy development.

So, the aim of this study is to verify a possible association between CCR5 Δ 32 polymorphisms and lipodystrophy development, to mark genetic susceptibility factors as new strategies to an early treatment of lipodystrophy.

3.2 MATERIALS AND METHODS

3.2.1 Study Design and Sample

This is a case-control study in which the case group is formed by people living with HIV that developed lipodystrophy while the control group is formed bay people with HIV without lipodystrophy. This study was approved by the Human Research Ethics Committee of Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), number 516.093.

248 patients were evaluated, randomly invited in the Infectoparasitaric Disease Sector (DIP) of Clinics Hospital of Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). The inclusion criteria were to positive serology to HIV, both sexes, 18 years old as minimum age and use of HAART.

After selection, patients underwent to physical examination as proposed by Santos et al (2013); Sutinen e Yki-Jarvinen (2007), to diagnose lipodystrophy, where the self-report and the researcher's report from the physical examination of arms, legs, face, abdomen and neck region to diagnose the syndrome. After that, the patients answered to a questionnaire to assess age, sex and physical activity level and they had 5 mL of blood collected in a EDTA tube to extract DNA using Mini

Salting Out technique (MILLER; DYKES; OLESKY, 1988) and then submitted to Polymerase Chain Reaction (PCR).

3.2.2 Polimerase Chain Reaction (PCR)

After quantification with spectrophotometer, DNA sample were diluted to 50 ng concentration and tested to the presence of the 32 bp in the amplified sequence of CCR5 gene, using conventional PCR, conducted on a thermocycler "Peltier PTC-Cycler- térmica 200 - MJ Reseach", using the initiation sequence: 5'-ATCACTTGGGTGGTGGCTGTGTTTGCCTC-3' (forward) and 5'-AGTAGCAGATGACCATGACAAGCAGCGG -3' (reverse).

PCR were made using 1 cycle at 94 °C for 5 minutes, annealing temperature of 56 °C for 30 seconds, followed by 35 cycles at 72 °C for 1 minute, 72 °C for 7 minutes. The final volume of 25 µl was composed by: 12,5 µL of Go Taq Master Mix (Promega), 9,5 µL of nuclease free water, 1 µL of each initiator and 1 uL of DNA mold at 50 ng.

The PCR products that were 193 bp long corresponded to wild type (WT), while the $\Delta 32$ product were 161 bp long. The presence of both fragments indicated the heterozygote genotype. The amplicons were separated using agarose gel at 3% stained with 3 µL of ethidium bromide and visualized under ultraviolet light.

3.2.3 Data Analysis

Data underwent to descriptive statistical analysis using Microsoft excel, to characterize the sample. To verify allelic and genotypic frequencies, and to evaluate Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE), and to associate the tested polymorphism and susceptibility to disease the SNPStat software, adopting 5% as significance level.

3.3 RESULTS AND DISCUSSION

This study used 248 patients as sample, 144 men, 40,30% were physically active, 59,70% had lipodystrophy, 92,70% of them were homozygotes to the wild CCR5 allele (193/193), the sample is characterized at table 1.

Table 1: Sample characterization

	General	Men	Women
	(n = 248)	(n = 144)	(n = 104)
Mean age (minimum and maximum)	46 (22-86)	48 (25-76)	45 (22-86)
Physically active, n (%)	100 (40,30)	63 (43,75)	37 (49,62)
Non active, n (%)	148 (59,70)	81 (56,25)	67 (50,38)
Patients with lipodystrophy, n (%)	148 (59,70)	96 (66,67)	52 (50,00)
Patients without lipodystrophy, n (%)	100 (40,30)	48 (33,33)	52 (50,00)
Lipohipertrophy, n (%)	45 (30,40)	23 (51,10)	22 (48,90)
Lipoatrophy, n (%)	56 (37,80)	42 (75,00)	14 (25,00)
Mixed lipodystrophy, n (%)	47 (31,80)	31 (65,90)	16 (34,10)
CCR5 – wt/wt, n (%)	230 (92,70)	133 (53,60)	97 (46,40)
CCR5 – wt/A32, n (%)	18 (7,30)	11 (4,40)	7 (2,90)
CCR5 - Δ 32/ Δ 32, n (%)	0	0	0-

Splitting the sample by sex, we observed that mean age of men was 48 years old, 56,25% were not physically active, 66,67% had lipodystrophy and 91,73% were homozygotes to the wild CCR5 allele (193/193). Mean age of women was 45 years old, 50,38% were not physically active, 50,00% had lipodystrophy and 93,27% were homozygotes to the wild CCR5 allele (193/193).

The lipodystrophy may affect 80% of people living with HIV/aids using TARV (PATON et al., 2002). In these study the frequency of lipodystrophy was 59,70%. Brazilian studies estimated lipodystrophy prevalence in people living with HIV went from 32,40% and 55,00% (CECCATO et al., 2011; DIEHL et al., 2008).

Against the data of Guzman and Aboud (2018) that showed a higher incidence of lipodystrophy in women, the present study pointed that 64,82% of patients with lipodystrophy were male, and this may be due to the fact of men does not engage in physical activity, since 56,25% were not active. According to Vancampfort et al (2016) physically active people have a minor risk to develop lipodystrophy. These data corroborates Segatto et al (2011) and Trevisol et al (2012) studies that indicate and association between lipodystrophy and level of physical activity, where physically active individuals had 79,00% less chance of having lipodystrophy then sedentary patients.

Regarding to the type of lipodystrophy, this study observed that lipoatrophy was present in 37,80% of the patients, mainly in men (75,00%), followed by mixed lipodystrophy with 31,80% of the patients, 65,90% were men and, the least frequent was the lipohipertrophy, present in 30,40% of the patients most of them were male

(65,90%). Our results are different of those obtained by Justina et al. (2014), that found higher prevalence of lipoatrophy (62,50%), and lower lipohypertrophy (8,30%) and mixed lipodystrophy (29,20%).

The variation on the lipodystrophy may be due also to the lack of standards to determine it, and the use of the autoperception by the infected subject or the diagnose by the researcher is very subjective, although described in literature (LOONAM; MULLEN, 2012).

In the genetic analysis of the patients, no homozygotes to the mutant allele CCR5 Δ 32, 92,70% of them were homozygotes to the wild genotype (193/193) while 7,30%, where heterozygote (193/161), among them 4,40% were male and 2,90% were women. Analyzing case and control groups separately, genotypic frequencies for heterozygotes were respectively of 8,10% and 6,00% (Table 2). The present study was conducted in the northeast region of Brazil, were at the same region, Lopes et al (2014) found lower frequencies, 5,80% and 2,90%, respectively.

The mutant allele were associated to Caucasians from Europe. Its frequency varies all over the word and is less frequent in East Asia, Oceania, Africa and Native Americans (NOVEMBRE; GALVANI; SLATKIN, 2005). In Brazil, its frequency changes all over the country due to the complex miscigenation that occurred during colonial period (VIEIRA et al., 2011).

Table 2: Genotypic and allelic frequencies for CCR5 gene polymorphism in people living with HIV/aids from case (HIV+ with lipodystrophy) and control (HIV+ without lipodystrophy).

Genotype	Total patients (n=248)	HIV (+) with lipodystrophy (n=148)	HIV (+) without lipodystrophy (n=100)	OR (CI 95%)	P-value
GENOTYPIC FREQUENCY					
Wt/wt	92,70% (230)	91,90% (136)	94,00% (94)	1.00	-
wt/ Δ 32	7,30% (18)	8,10% (12)	6,00% (6)	1.36 (0.49-3.75)	0,55
Δ 32/ Δ 32	0	0	0	-	-
ALLELIC FREQUENCY					
Wt	0.96	0.96	0.97		
Δ 32	0.04	0.04	0.03		

The relation between sex and CCR5 Δ 32 polymorphism in both case and control case did not show protection or susceptibility to lipodystrophy development, however in male patients who presented wt/wt genotype (193/193) a higher susceptibility to develop lipodystrophy associated to HIV with OR 1.78 (1.04 – 3.04), $p=0.0350$ (Table 3).

Table 3: Lipodystrophy prevalence between wild homozygotes wt/wt (193/193) individuals and heterozygotes wt/ Δ 32 (193/161) from both sexes.

Gender	HIV (+) with lipodystrophy (n=148)	HIV (+) without lipodystrophy (n=100)	OR (95% CI)	P-value
Wt/wt				
Female	94,2%(49)	92,3%(48)	1.00	
Male	90,6%(87)	95,8%(46)	*1.78 (1.04-3.04)	0.0350
wt/Δ32				
Female	7,7%(4)	5,8%(3)	1.00	
Male	4,2%(2)	9,4%(9)	6.00 (0.70-51.10)	0.1011
Δ 32/ Δ 32	0	0		

The higher susceptibility to lipodystrophy seen in male patients with wt/wt (193/193) genotype may be due to the fact of CCR5 codify a chemokine receptor that is present in immune cells that, when infected by HIV, may lead to a local inflammation on the adipose tissue leading to changes in the adipocytes differentiation and apoptosis (HAMMOND; NOLAN, 2007), when its CCR5 had its function reduced by the CCR5 Δ 32 polymorphism, no association was found with a possible protection to lipodystrophy development. A possible explanation to that may be that, despite the receptor has a limited function due to the mutation, other receptors may recognize and bind to CCR5 chemokines, thus causing the normal inflammatory response.

The findings demonstrate that the frequency of CCR5 Δ 32 allele is variable in people living with HIV/aids on Brazilians, reflecting their intense miscegenation. As to polymorphism, there was no significant result that may suggest that the presence of the mutant allele may protect or increase the risk to lipodystrophy development. However, male wild type homozygotes were more susceptible to lipodystrophy development. More studies are needed, using another markers, to a more precise use of genetic polymorphism as a diagnose parameter to lipodystrophy syndrome.

4 STRENGTH TRAINING EFFICIENCY ON PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS IMMUNOMETABOLISM

4.1 INTRODUCTION

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a human retrovirus that affects T-helper cells that have CD4 receptor, which are responsible for the immune response. Its infection causes an immunological impairment that leads to AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), which has the characteristics of multiple opportunistic infections and several rare diseases (CHAKMA; MAJUMDAR, 2017).

Several treatment improvements made possible the introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) that modifies the viral action on the body, changing the condition from lethal to chronic, helping to reduce viral load and to maintain CD4 cells levels (ZHAO et al., 2018). However, HAART has adverse effects, among them, the lipodystrophy syndrome, that is characterized by bad distribution of body fat and metabolic changes on lipids rates and on insulin resistance (LINDEGAARD et al., 2008).

So, to control CD4 T-cells is fundamental to HIV treatment, since its depletion is directly proportional to AIDS manifestation (CHAKMA; MAJUMDAR, 2017) and to seropositive life style. Thus, complimentary treatments that control CD-4 T-cells are very important to help HAART to control the disease (HALPIN et al., 2017). Among the complimentary therapies on HIV treatment, regular physical training is highlighted (DIRKSEN et al., 2015; LAZZAROTTO; BAZZO, 2016), since it may increase the number of CD4 T-cells ant to control metabolic changes caused by lipodystrophy.

Strength training has been widely used on people living with HIV/AIDS, because it has an important effect on lipodystrophy syndrome (ACSM, 2002). However, few studies issued the effects of strength training on the viral load of this population. So, this study aimed to address the efficiency of a 12-week strength training on immunometabolism changes on people living with HIV/AIDS.

4.2 METHODS

4.2.1 Study design and sample selection

It has been a quasi-experimental study, with an equivalent control group, conducted at the Clinics Hospital from Ribeirão Preto School of Medicine of University of São Paulo (HCFMRP-USP) and at the Guidance and Education Center

for Adults and Elders from Nursery School of Ribeirão Preto of University of São Paulo (COEAI/EERP-USP), supported by São Paulo Research Aid Foundation (FAPESP), grants 2011/7300-4 and 2011/03136-5. The study was approved by the Ethics Research Committee from HCFMRP-USP (protocol - 6692/2010) and all subjects signed the free consent form to state the agreement to participate voluntarily on the study, and free to quit at any moment.

The sample was composed by 20 subjects, from both sexes, HIV-positive diagnostic, under HAART for at least 12 weeks. The subjects were between 35 and 70 years old, accompanied at HCFMRP-USP ambulatory and in a nutritional counseling program at the same institution. The subjects were not allowed to use nutritional supplements or other medication beyond HAART and antihypertensive and should not have practiced regular physical exercise for at least three months and should be able to do so, specifically strength training, with a written cardiologic allowance. All subjects not that not fit in the inclusion criteria, that quitted the study, had any clinic changes during the training period or had more than 25% absences in the training sessions (9 of 36 sessions).

The subjects were recruited among 112 patients, from both sexes (86 males), that were clinically followed at HCFMRP-USP and were included on the nutritional program offered by the hospital. The subjects were invited during the medical advisement or by telephone. From the 112 patients, 97 were contacted and 48 agreed in participate of the training program. Among then, 13 were excluded because they did not fit in the inclusion criteria and three quitted before start training. Thus, 32 subjects begun the training program and, among them, 12 were excluded for absence criteria. The final sample were composed by 20 subjects (16 males), characterized at table 1.

4.2.2 Training protocol

The protocol strength training (GARBER et al., 2011) was composed of 36 sessions (12 weeks), during 40 minutes (between 2 pm and 5 pm) every Monday, Wednesday and Friday, allowing 48 to 72 hours intervals. In all training sessions, the subjects were under supervision of three researchers involved in the study, all of them physical educators. The 36 sessions were divided in three consecutive phases: 1) preparation, six sessions with three series of 15 repetitions and a 60 seconds interval between exercise, with intensities determined according to Borg scale

(BORG; NOBLE, 1974) ranging from 11 (fairly light) to 13 (somewhat hard); 2) adaptation, six sessions with three series of 15 repetitions and 60 seconds intervals between exercises, intensities ranging from 40 to 50% of the obtained at the maximum repetition test – 1MR; 3) specific, 24 sessions with three series of with 8 repetitions and 90 seconds intervals, with intensities ranging from 70 to 80% of 1MR. Based on the basic principles for periodization and physical exercise prescription (DANTAS, 2003) and due to the natural adaptation to physical exercise, at the end of the 12nd session of the specific period (total of 24 sessions), a new 1MR test was applied to readapt the training load intensity, still fixed at 70-80% of 1MR.

Strength training was composed by the following exercises (following the respective order): warm up (active stretching), supine, pull back, knee extension, knee flexion, elbow extension, abdominals, plantar flexion and relaxation (active stretching) (GARBER et al., 2011).

Before each session, the subjects were questioned and evaluated for the general health status, vital signs measured (arterial pressure, heart rate, breath rate and oxygen saturation), repeated after the training. During training sessions, the subjects were oriented and monitored to rehydration with water between the exercises series and had their clinical condition monitored. Any clinical instability before, during or after the training sessions were considered as an exclusion criteria and the subject were sent to medical care at HCFMRP-USP. The subjects were oriented about the importance of resting and sleeping between the training session.

4.2.3 Materials

Personal data as age, viral infection period, training time and medication used were collected using a questionnaire applied before the beginning of the training protocol, all data confirmed at their medical records. Body weight and height were measured using a scale (Welmy), intervals of 0,1 kilograms (kg) and 0,1 centimeters (cm).

Before and after the training program (36 sessions - 12 weeks) were measured the number of CD4 T-cells, serum levels of triglycerides, total, HDL and LDL cholesterol (lipogram) and blood glucose. Lipogram analysis and blood glucose were made using the enzymatic method and the CD4 T-cells count were obtained using Flux Cytometry.

Exams were collected during the routine examination at HCFMRP-USP. A maximum period of three months before the initial evaluation of this study was considered to accept the data from exams. If the patient did not have results in this period, a requisition for new exams were given to get them. After the training period, the patients received another requisition for post training exams.

The strength training protocol was conducted in equipment station (Athletic Way) with two independent 180 kg columns, allowing two patients to exercise at the same time. To determine the initial training intensity, the preparatory phase, the Borg scale were used (BORG; NOBLE, 1974). This phase aimed to teach the correct movements, considering the efforts as fairly light and somewhat hard. The patients were oriented to point the physical effort at Borg scale, when the pointed value did not fit the expected interval, the training load were adjusted (GARBER et al., 2011). In all sessions of this phase, the patients were corrected to execute the right movements, at the right body position, movement amplitude and corrected breathing.

After learning the movement in the prior stage, the patients were submitted to 1MR test, to determine training intensity in the subsequent stages, this test was already used in people living with HIV (MAYHEW, 2002; SANTOS et al., 2015). This test was used in three moments: before the adaptation stage, in the middle of this specific stage (12 sessions, to readjust the intensity) and at the end of the training program. This test aims to register the maximum weight that the subject is able to execute a single repetition with the movement complete amplitude. The subjects were tested progressively, the load were increased until the subject were not able to complete the needed amplitude, then the previous load was registered as the maximum load (GARBER et al., 2011; MAYHEW, 2002). However, only six attempts were made, in 80 seconds intervals between the attempts, if the 1MR were achieved, a new test were conducted after 72 hours (GARBER et al., 2011). Plantar flexion was conducted unilaterally on the floor and was not tested for 1MR.

4.2.4 Statistical analysis

A Shapiro-Wilks normality test was used to determine if the data were normally distributed. The sample was characterized by a descriptive analysis with the means, maximum and minimum values for age, body weight, height, infection time, HAART use, viral load and therapeutic regimen. Immunological and metabolic

changes were measured pre and post training, then the data were analyzed through a paired T-test, using SPSS 13.00 software, with significant level set at $p < 0,05$.

4.3 RESULTS

There were 20 subjects in this study (16 males) with the mean age of 50.6 years old, mean weight of 71.8 kg and mean height of 169.3 cm. As to infection time, the subjects were infected for 11.3 years (mean infection time), using HAART for 9.8 years, 15 individuals (75%) use protease inhibitors (IP), 19 (95%) use nucleoside analogues of reverse transcriptase inhibitors (ITRAN) and 10 (50%) nucleoside non-analogues of reverse transcriptase inhibitors (ITRNN; Table 1).

Table 1: Sample characterization of trained group.

Variable (n=20)	Mean (min-max)	CI (95%)
Age (years old)	50.6 (38.0-67.0)	46.895 to 54.305
Weight (kg)	71.8 (51.1-111.2)	65.386 to 78.233
Height (cm)	169.3 (151.0-185.0)	165.352 to 173.198
HIV Infection Time (years)	11.3 (1.0-23.0)	8.147 to 14.453
HAART Use (years)	9.8 (1.0-23.0)	6.648 to 12.951
IP Use, <i>n</i> (%)	15/20 (75.0)	0.673 to 1.527
ITRAN Use, <i>n</i> (%)	19/20 (95.0)	1.336 to 1.964
ITRNN Use, <i>n</i> (%)	10/20 (50.0)	0.260 to 0.740
Training Frequency (%)	90 (81-100)	1.57 to 8.44

IP – Protease Inhibitors; ITRAN – Nucleoside Analogues Reverse Transcriptase Inhibitors; ITRNN – Nucleoside Non-Analogues Reverse Transcriptase Inhibitors

As to immunological response, we found that, after the proposed protocol, the individuals showed a significant increase of 69.2 (15.4%; $p=0.009$) cell/ μ l in CD4 T-cells. Despite the observation of an increase in HDL-cholesterol of 1.4 (3,9%) mg/dl and LDL-cholesterol of 1.5 (1,3%) mg/dl, decrease of serum triglycerides of 38.4 (16.9%) mg/dl, total cholesterol (14.7 mg/dl; 7,4%) and blood glucose of 4.8 (4,9%) mg/dl, these metabolic changes were not statistically significant (Table 2).

Table 2: Immunological and metabolic responses after 12 weeks of training

Parameter		Descriptive	Paired differences	T	P
		Mean	Diff mean (%)		
		(min-max)			
Trained group					
Lymphocytes T CD4+ (cell/μl)	Pre	449.8 (105.0-1073.0)			
	Post	519.0 (105.0-975.0)	69.2 (15.4)	-2.8936	0.009*
Triglycerides (mg/dl)	Pre	227.4 (95.0-521.0)			
	Post	189.0 (95.0-361.0)	-38.4 (16,9)	1.9192	0.070
Total cholesterol (mg/dl)	Pre	197.2 (125.0-313.0)			
	Post	182.5 (125.0-247.0)	-14.7 (7,4)	1.6363	0.118
HDL Cholesterol (mg/dl)	Pre	35.74 (26.0-50.0)			
	Post	37.15 (26.0-54.0)	1.4 (3,9)	-1.014	0.323
LDL Cholesterol (mg/dl)	Pre	115.7 (75.0-221.0)			
	Post	117.2 (72.0-266.0)	1.5 (1,3)	-0.1009	0.920
Glycemia (mg/dl)	Pre	99.70 (79.0-165.0)			
	post	94.85 (74.0-146.0)	- 4.8 (4,9)	1.1231	0.275

4.4 DISCUSSION

The control of the viral condition is very important to evaluate clinical appearance of HIV. HAART acts changing viral action on the body, helping to reduce viral count and maintaining CD4 T-cells (ZHAO et al., 2018). Nevertheless, HAART has adverse effects, as lipodystrophy syndrome, that leads to changes in metabolic lipids rate and insulin resistance, which may lead to chronical diseases with cardiovascular risks (LINDEGAARD et al., 2008).

Since the longevity of people living with HIV/AIDS is increasing consistently, it became vital the development of therapies that help HAART on the control of CD4 T-cells and, among the complementary therapies to the medication, the regular physical exercise is one of the most important (DIRKSEN et al., 2015;

LAZZAROTTO; BAZZO, 2016), acting either in increasing CD4 T-cells and controlling metabolic changes, those changes can increase the life span for these individuals (FILLIPAS et al., 2010). Strength training has been used as a complementary therapy in people living with HIV/AIDS (ACSM, 2002). However, few studies issue the effects of strength training on the viral condition of these population.

In the present study, the efficiency of strength training over the immunological and metabolic conditions in people living with HIV/AIDS. The proposed training protocol (12 weeks) were efficient in increasing the CD4 T-cells by 15.4% ($p=0.009$). This increase can be influenced acute and chronically by exercise. The stimuli caused by the training recruits white cell subpopulations to the vascular lumen, as CD4 T-cells, which remain slightly elevated after the exercise, increasing its concentration in result of chronic exercise (Pedersen; Hoffman-Goetz, 2000).

Our results are in agreement to Zanetti et al. (2016), who evaluated the efficiency of a 12 week strength training observing a significant increase in CD4 T-cells ($p = 0,004$), similar results were found by Anandh et al. (2014) ($p = 0,041$). On the other hand, in a case study with one man and one woman, Soares et al. (2011), found a decrease in the man and a increase in the woman on CD4 T-cells, questioning the efficiency of the strength training on people living with HIV/AIDS. The number of subjects may be too small to observe the effect seen on this study, which presents the same results found in the systematic review conducted by Pedro et al. (2017).

When we verified the metabolic responses to the strength training, we did not find any significant changes, however we found that strength training may contribute to the metabolic changes seen on lipodystrophy syndrome since our protocol increased HDL-cholesterol (3,9%) and LDL-cholesterol (1,3%), reduced triglycerides (16,9%), total cholesterol (7,4%) and blood glucose (4,9%). Terry et al. (2006) also showed no significant changes on metabolic parameters after strength training in people living with HIV/AIDS. However, Mendes et al. (2011) demonstrated, in a 12 weeks duration strength training protocol, reduction of serum triglycerides (9,9%), total cholesterol (12,0%), LDL-cholesterol (8,6%) and an increase in HDL-cholesterol (16,7%). Robinson et al. (2007) demonstrated that a 16 week strength training protocol reduced serum triglycerides (59 mg/dL; $p = 0,001$) and insulin resistance (15,7%; $p = 0,001$).

4.5 CONCLUSION

In this study, we observed that strength training can be effective on the immunological and metabolic conditions of people living with HIV/AIDS. It has an important role increasing CD4 T cells, thus being a fundamental not-medicated treatment in this population. Strength training can also control serum levels of triglycerides, total and fractions cholesterol and the blood glucose, we propose that training protocols longer than 12 weeks can be effective to this effect. Thus, strength training may be a complementary resource to fight HIV/AIDS, however, it is suggested that another studies may be needed to detect the most effective time and protocols of strength training.

Funding: This work was supported by the São Paulo Research Aid Foundation (FAPESP) [grants 2011/7300-4 and 2011/03136-5].

5 DISCUSSÃO GERAL

O advento da TARV modificou a característica do HIV/aids e de seu tratamento, transformando de uma doença fatal para crônica. Porém, efeitos adversos acompanharam a evolução do tratamento entre eles a lipodistrofia (MALTA et al., 2009).

A lipodistrofia adquirida é caracterizada por alterações morfológicas e metabólicas, contribuindo negativamente na qualidade de vida dos indivíduos com HIV/aids. As alterações morfológicas são destacadas pelo estigma da imagem corporal (CARR, 2003) por outro lado, as alterações metabólicas estão ligadas a alterações glicêmicas, dislipidêmicas (SIMHA, 2014) e da deposição de cálcio (HAMES, 2014), podendo ter prevalência de até 80,0% em algumas populações (PATON et al., 2002). Ademais, destaca-se a lipodistrofia genética, que pode estar associada a polimorfismos genéticos, por alterações de genes nucleares, de autossômica recessiva, dominantes e polimorfismo de correceptores ligados a inflamação (SINHA, 2014; STEARS; HAMES, 2014).

No presente estudo, encontramos que a frequência do alelo CCR5 Δ 32 varia em PVHA na população brasileira, refletindo sua intensa miscigenação. Verificando o polimorfismo não foi encontrado nenhum resultado significativo que poderia sugerir que a presença do alelo mutante conferiu proteção ou risco ao desenvolvimento da lipodistrofia. Porém, no estudo, verificamos que os indivíduos homozigotos selvagens do sexo masculino foram mais susceptíveis ao desenvolvimento da lipodistrofia (OR 1.78; p= 0.0350).

Fato importante para o tratamento da lipodistrofia, uma vez que um fator que dificulta o tratamento da lipodistrofia é o difícil diagnóstico, pois não é encontrado de maneira clara na literatura, mesmo sendo sua manifestação definida como má distribuição da gordura corporal e alterações metabólicas.

Deste modo, analisar os polimorfismos genéticos pode favorecer no diagnóstico prévio da lipodistrofia e, assim, poder contribuir para programas de tratamento preventivos as manifestações da síndrome. Porém, sugerimos mais estudos, com outros marcadores, para um uso mais preciso do polimorfismo genético como parâmetro de diagnóstico para susceptibilidade da síndrome da lipodistrofia.

Como recurso terapêutico não medicamentoso, para minimizar os danos causados pelas alterações morfológicas e metabólicas da lipodistrofia, o exercício físico regular vem sendo utilizado de maneira frequente (FARDET; VIGOUROUXA; CAPEAUA, 2013; SANTOS et al., 2013). O exercício físico vai agir melhorando a composição corporal (SANTOS et al., 2013), controles dos níveis metabólicos (glicemia e dislipidemias) e manutenção / aumento da densidade mineral óssea (DMO), como observado neste presente estudo.

Em 12 semanas de treinamento de força, observamos aumento do número de células T CD4 em 15,4% ($p = 0,009$), redução da glicemia, colesterol total, triglicérides séricos e aumentou a fração HDL-colesterol, sendo positivo no controle das alterações metabólica ocasionadas pela lipodistrofia.

Resultados semelhantes foram observados em outros estudos, Zanetti e colaboradores (2016) em 12 semanas de treinamento também observaram aumento significativo de células T CD4 ($p = 0,004$), resultados semelhantes ($p = 0,041$) foram encontrados por Anandh e colaboradores (2014). Referente aos níveis metabólicos, assim como no presente estudo, Mendes e colaboradores (2011) verificaram em 12 semanas de treinamento redução de triglicérides séricos, colesterol total, LDL-colesterol e aumento em colesterol HDL.

Outros estudos, também apontam os benefícios do exercício físico no controle da lipodistrofia, ACSM (2002) destaca que o exercício físico para pessoas com HIV/aids leva a uma melhora da composição corporal, controle metabólico e aumento do sistema imunológico. Fillipas e colaboradores (2006) destaca que o exercício físico melhora da autoimagem corporal, proporcionando uma melhor condição emocional ao paciente e, conseqüentemente, melhorando sua qualidade de vida, impactando direto na longevidade.

A redução da DMO é um fator predominante para o risco de quedas e, assim, aumentando o risco de morbidades e mortalidades decorrentes delas (PARK et al., 2012), se tornando um problema grave para PVHA. No entanto, poucas estratégias para minimizar a redução da DMO em PVHA são encontradas na literatura, em indivíduos não infectados pelo HIV a atividade física (principalmente exercício de impacto) é um dos principais fatores que influenciam positivamente o acúmulo mineral ósseo, devido ao efeito piezoelétrico apresentando pelo exercício (CASADO et al., 2014).

Assim, o estudo avaliou que 12 semanas de treinamento de força em PVHA pode contribuir para o aumento da DMO na coluna lombar (3,28%; $p = 0,012$), colo do fêmur (8,45%; $p = 0,044$) e 1/3 do raio (5,41%; $p = 0,035$). Sendo que foi o primeiro estudo avaliando o impacto do treinamento de força em PVHA e lipodistrofia, deste modo, sugere-se mais estudos com a temática afim de possibilitar que o treinamento de força possa minimizar os danos provocados pela redução da DMO.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência da síndrome da lipodistrofia foi de 59,70%, sendo que as alterações ocorrem mais em indivíduos sedentários (64,90) e do sexo masculino (64,90%).

Não foi encontrado associação significativa entre a mutação CCR5 Δ 32 e o desenvolvimento da lipodistrofia. Contudo, nos indivíduos homozigotos selvagens o sexo masculino foi mais susceptível ao desenvolvimento da lipodistrofia.

Pessoas com HIV/aids e que apresentam síndrome da lipodistrofia, quando submetidos há 12 semanas de treinamento de força, tiveram aumento dos linfócitos T CD4 %, redução a glicemia, colesterol total, triglicerídeos e aumentou da fração HDL-colesterol. Quando verificado a densidade mineral óssea de um programa de treinamento de força, os indivíduos com HIV/aids aumentaram de maneira significativa a densidade óssea em todas regiões mensuradas.

Os resultados obtidos sugerem que o treinamento de força, pode ser utilizado como um recuso terapêutico não medicamentoso para o controle da síndrome da lipodistrofia, principalmente em homens, que apresentam maior incidência e parecem ser mais susceptíveis a síndrome da lipodistrofia.

REFERÊNCIAS

- ACSM. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 1 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Williams, 2002.
- ADEKOYA, N.; TRUMAN, B.; AJANI, U. Completeness of Reporting of Race and Ethnicity Data in the Nationally Notifiable Diseases Surveillance System, United States, 2006-2010. *Journal of Public Health Management & Practice*. v.21, n.2, p.16-22, 2015.
- AFZAL, A. et al. Common CCR5-del32 frameshift mutation associated with serum levels of inflammatory markers and cardiovascular disease risk in the bruneck population. *Stroke*. v.39, n.7, p.1972–1978, 2008.
- ALENCASTRO, P. et al. Characteristics associated to lipodystrophy syndrome among HIV-infected patients naïve and on antiretroviral treatment. *Journal AIDS Clinical Research*. v. 3, n. 1, p. 1-9, 2012.
- ANANDH, V. et al. Effect of progressive resistance training on functional capacity, quality of life and CD4 count in people with HIV/AIDS. *International Journal of Physiotherapy and Research*. v. 2, n. 4, p. 626-630, 2014.
- ARKIN E. UN: Political Declaration on HIV and AIDS aims to intensify efforts to combat the epidemic. *HIV/AIDS Policy & Law Review*. v. 15, n. 1, p. 34-35, 2011.
- BERARDINELLI, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of two cases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. v. 14, n. 1, p. 193-204, 1954.
- BLUMER, R. et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS*. v. 22, n. 1, p. 227-236, 2008.
- BORG, G. A. V.; NOBLE, G. A. V. Perceived exertion. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. v. 2, n.1, p. 131-153, 1974.
- BRASIL. História da aids. Ministério da saúde. Brasília, DF, 2013.
- CARR, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS*. v.17, n. 1, p. 141-148, 2003.
- CASTILHOS, J. et al. Polymorphisms in adiponectin receptor genes are associated with lipodystrophy-related phenotypes in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *HIV Medicine*. v.16, n.8, p. 494-501, 2015.
- CECCATO, M. et al. Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. v. 44, n. 11, p. 1177-1183, 2011.

CAPEAU, J. et al. Primary lipodystrophies. *Annales Endocrinology*. v. 68, n. 1, p.10-20, 2007.

CDC. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *Anal of Internal Medicine*. v. 105, n. 2, p. 234-237, 1986.

CHAKMA, T.; MAJUMDAR, N. G. B. Study of opportunistic pathogens in lower respiratory tract infections among subjects with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in a tertiary care centre of tripura. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. v. 6, n. 1, p. 2523-2527, 2017.

CHIN, J. et al. Manual de controle das doenças transmissíveis. 17 ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

CHOE, H. et al. The b-Chemokine Receptors CCR3 and CCR5 Facilitate Infection by Primary HIV-1 Isolates. *Cell*. v. 85, n. 1, p. 1135-1348, 1996.

DANTAS, E. H. M. A prática da preparação física. 2 ed. Rio de Janeiro: Shape, 2003.

DEAN, M. et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science*. v. 273, n. 1, p. 1856-1862, 1996.

DIEHL, L. et al. Prevalência da lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais: relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabolismo*. v. 52, n. 4, p. 658-67, 2008.

DIRKSEN, C. et al. T-lymphocyte subset dynamics in well-treated HIV-infected men during a bout of exhausting exercise. *Infectious Diseases*. v. 47, n. 12, p. 919-923, 2015.

EGAÑA-GORROÑO, L. et al. Contribution of genetic background and antiretroviral therapy to body fat changes in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. v. 69, n.11, p. 3076-3084, 2014.

EWALD, G. Manual da Terapêutica Clínica. 31 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2008.

FARDET, L.; VIGOUROUXA, C.; CAPEAU, J. Lipodystrophies. *La Revue de médecine interne*. v. 34, n. 1, p. 614-622, 2013.

FEITOSA, A. et al. Terapia anti-retroviral: fatores que interferem na adesão de crianças com HIV/AIDS. *Escola Ana Nery Revista de Enfermagem*. v. 12, n. 3, p. 515-521, 2008.

FILLIPAS, S. et al. A six-month, supervised, aerobic and resistance exercise program improves self-efficacy in people with human immunodeficiency virus: a randomized controlled trial. *Australian Journal Physiotherapy*. v. 52, n. 3, p. 185-190, 2006.

FOSS-FREITAS, M. et al. Endoplasmic reticulum stress activation in adipose tissue induces metabolic syndrome in individuals with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. v. 10, n. 6, p. 1-19, 2018.

GALLANT, J. et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *New England Journal of Medicine*. v. 354, n. 3, p.251-60, 2006.

GARBER, C. E. et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. v. 43, n. 7, p. 1334-1359, 2011.

GARG, A. Lipodystrophies. *American Journal of Medicine*. v. 108, p. 143-52, 2000.

GARG, A. Acquired and inherited lipodystrophies. *New England Journal of Medicine*. v. 350, n. 12, p. 1220-1234, 2004.

GARG, A. ; AGARWAL, A. Lipodystrophies: Disorders of adipose tissue biology. *Biochimica et Biophysica Acta*. v. 1791, n. 1, p. 507-513, 2009.

GIUSEPPE, S. Decreasing cardiovascular risk in HIV infection between 2005 and 2011. *AIDS*. v. 28, n. 4, p. 609-612, 2014.

GONZÁLEZ, J. et al. SNPAssoc: SNPs-based whole genome association studies. *Bioinformatics*. v. 23, n. 5, p. 644-665, 2007.

GOTTLIEB, M. et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *New England Journal of Medicine*. v. 305, n. 24, p. 1425-31, 1981.

GROVE, J. et al. Flat clathrin lattices: stable features of the plasma membrane. *Molecular Biology of the Cell*. v.25, n.22, p.3581–3594, 2014.

GUARALDI, G. et al. Multidisciplinary Approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy. *HIV Clinical Trials*. v. 7, n. 3, p. 97-106, 2006.

GUZMAN, N; ABOUD, A. HIV-associated Lipodystrophy. *StatPearls Publishing LLC*. v. 23, n. 1, p. 1-8, 2018.

HALPIN, S. N. et al. Complementary and Alternative Medicine Among Persons living with HIV in the Era of Combined Antiretroviral Treatment. *AIDS Behavior*, v. 21, n. 1, p. 1-5, 2017.

HAMMOND, E.; NOLAN, D. Adipose tissue inflammation and altered adipokine and cytokine production in antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *Current Opinion in HIV and AIDS*. v. 2, n. 4, p. 274-281, 2007.

JUSTINA, L. et al. Prevalence and factors associated with lipodystrophy in AIDS patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v.47, n.1, p.30-37, 2014.

KNAPP, H.; HAGEDORN, H.; ANAYA, H. A five-year self-sustainability analysis of nurse-administered HIV rapid testing in Veterans Affairs primary care. *International Journal of STD AIDS*. v. 25, n.12, p. 837-843, 2014.

KNIGHT, J. Polymorphisms in tumor necrosis factor and other cytokines as risks for infectious diseases and the septic syndrome. *Current Infectious Disease Reports*. v. 3, n. 5, p. 427-439, 2001.

KOTLER, D. HIV lipodystrophy etiology and pathogenesis. Body composition and metabolic alterations: etiology and pathogenesis. *AIDS Read*. v.13, n. 1, p. 5-9, 2003.

LAZZAROTTO, A. R.; BAZZO, K. O. Treinamento concorrente na imunidade e aptidão física de pacientes HIV/AIDS. *Revista Brasileira Medicina de Esporte*. v.22, n. 2, p 153-156, 2016.

LIANG, J. et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nature Medicine*. v. 7, n. 12, p. 1327-1331, 2001.

LINDERGAARD, B. et al. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *Endocrine Society*. v.93, n.10, p. 3860-3869, 2008.

LIN, A. et al. Salivary anticandidal activity and saliva composition in an hiv-infected cohort. *Oral Microbiol Immunol*. v. 16, n. 1, p. 270-278, 2001.

LIU, R. et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. v. 86, n. 3, p. 367-377, 1996.

LOONAM, C.; MULLEN, A. Nutrition and the HIV-Associated lipodystrophy syndrome. *Nutrition Research Reviews*. v. 25, n. 2, p. 267-287, 2012.

LOPES, M et al. The CCR5 Δ 32 Polymorphism in Brazilian Patients with Sickle Cell Disease. *Disease Markers*. v. 1, n. 1, p. 1-4, 2014.

LUNDGREN, J.; BORGES, A.; NEATON, J. Serious Non-AIDS Conditions in HIV: Benefit of Early ART. *Current HIV/AIDS Reports*. v.15, n.2, p.162-171, 2018.

- MALTA, M. et al. Differential survival benefit of universal HAART access in Brazil: a nation-wide comparison of injecting drug users versus men who have sex with men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. v. 52, n. 1, p. 629-652, 2009.
- MAYHEW, D. L.; MAYHEW, J. L. Cross-validation of the 7-10-RM method for predicting 1-RM bench press performance in high school male athletes. *J Health Journal of Physical Education, Recreation & Dance*, v. 12, n. 1, p. 49-55, 2002.
- MARFATIA, Z.; PANDYA, I. Abstracts from global literature: Role of genetic factors in human immunodeficiency virus progression. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases*. v.35, n. 1, p. 65-67, 2014.
- MENDES, E. L. et al. Beneficial effects of physical activity in an HIV-infected woman with lipodystrophy: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. v. 5, n. 1, p. 1-6, 2011.
- MERCK MANUAL. Merc and the merck Manuals. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional>>. Acesso em 20 jun. 2018.
- MILLER, A. S.; DYKES, D. D., OLESKY, H.F. A simple salting-out procedure for extract DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Reserch*. v. 16, n. 3, p. 1255, 1998.
- MONTESSORI, V. et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *Canadian Medical Association Journal*. v.170, n.2, p. 229-238, 2004.
- NOVEMBRE, J.; GALVANI, A.; SLATKIN, M. The Geographic Spread of the CCR5 Δ 32 HIV-Resistance Allele. *PLoS Biology*. v. 3, n. 11, p. e339, 2005.
- O'BRIEN, S.; NELSON, G. Human genes that limit AIDS. *Nature Genetics*. v. 36, n. 1, p. 565-574, 2004.
- PARRA, E. et al. Estimating African American admixture proportions by use of population-specific alleles. *American Journal of Human Genetics*. v. 36, n. 1, p. 1839-1851, 1998.
- PATON, N. et al. Lipodystrophy in a cohort of human immunodeficiency vírus-infected Asian patient: prevalence, associated factors, and psychological impact. *Clinical Infectious Disease*. v.35, n.10, p.1244-1249, 2002.
- PEDERSEN, B. K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiological Reviews*. v. 80, n. 3, p. 1055-1081, 2000.
- PEDRO, R. E. et al. Effects of physical training for people with HIV-associated lipodystrophy syndrome: a systematic review. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. v. 57, n. 5, p. 685-694, 2017.
- PRITCHARD J. al. Association Mapping in Structured Populations. *American Journal of Human Genetics*. v. 67, n. 1, p. 170-181, 2000.

- ROBINSON, F. P.; QUINN, L. T.; RIMMER, J. H. Effects of high-intensity endurance and resistance exercise on HIV metabolic abnormalities: a pilot study. *Biological Research For Nursing*. v. 8, n. 3, p. 177-185, 2007.
- SAMSON, M. et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. v. 22, n. 382, p. 722-725, 1996.
- SANTOS, W. R. et al. Impact of Progressive Resistance Training in Brazilian HIV Patients with Lipodystrophy. *Journal AIDS Clinical Research*. v.4, n.4, p. 1000204, 2013.
- SANTOS, W. R. et al. Impact of strength training on bone mineral density in patients infected with HIV exhibiting lipodystrophy. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. v. 29, n. 12, p. 3466-3471, 2015.
- SEGATTO, A. et al. Lipodystrophy in HIV/AIDS patients with different levels of physical activity while on antiretroviral therapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 44, n. 4, p. 420-424, 2011.
- SHARP, P.; HAHN, B. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harbor in Perspect Medicine*. v.1, n.1, p. a006841, 2011.
- SINHA, V. Metreleptin for metabolic disorders associated with generalized or partial lipodystrophy. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. v.9, n.3, p.205-212, 2014.
- SOARES, M. et al. Morphology and biochemical markers of people living with HIV/AIDS undergoing a resistance exercise program: clinical series. *Journal of Sports Medicine Physical Fitness*. v. 5, n. 3. p. 462-466, 2011.
- SONG, G.; LEE, Y. A Meta-analysis of the relation between chemokine receptor 5 delta32 polymorphism and multiple sclerosis susceptibility. *Immunological investigations*. v.43, n.4, p.299-311, 2014.
- STASZEWSKI, S. et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *Journal of the American Medical Association*. v. 285, n. 9, p. 1155-1163, 2001.
- STEARNS, A.; HAMES, C. Diagnosis and management of lipodystrophy: a practical update. *Clinical Lipidology*. v. 9, n. 2, p. 235-239, 2014.
- SUTINEN, J.; YKI-JARVINEN, H. Increased resting energy expenditure, fat oxidation, and food intake in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *American Journal Physiology Endocrinology and Metabolism*. v. 292, n. 3, p. 687-692, 2007.
- TAM, K. et al. Staphylococcus aureus Leukocidin LukED and HIV-1 gp120 Target Different Sequence Determinants on CCR5. *MBio*. v.7, n.6, p. e02024, 2016.

TERRY, L. et al. Exercise Training in HIV-1-Infected Individuals with Dyslipidemia and Lipodystrophy. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. v. 38, n. 3, p. 411-417, 2006.

TREVISOL, F et al. Association of physical activity with lipodystrophy syndrome in HIV-infected patients. *Journal of AIDS and Clinical Research*. v. 3, n. 8, p. 1000177, 2012.

UIP, D.; STRABELLI, T. Adesão ao tratamento antir-retroviral. *Revista Associação Médica Brasileira*. v. 52, n. 2, p. 63-77, 2006.

UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic 2017. Genebra, 2017.

VANABLE, P. et al. Impact of HIV-Related Stigma on Health Behaviors and Psychological Adjustment Among HIV-Positive Men and Women. *Aids Behavior*. v. 10, n. 5, p. 473-482, 2006.

VANCAMPFORT, M. et al. Cardiorespiratory fitness levels and moderators in people with HIV. *Preventive Medicine*. v. 93, n. 1, p. 106-114, 2016.

VANTYGHEM, M. et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. v. 89, n. 11, p. 5337-5346, 2004.

VIEIRA, V. et al. The effect of combined polymorphisms in chemokines and chemokine receptors on the clinical course of HIV-1 infection in a Brazilian population. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. v. 106, n. 4, p. 408-414, 2011.

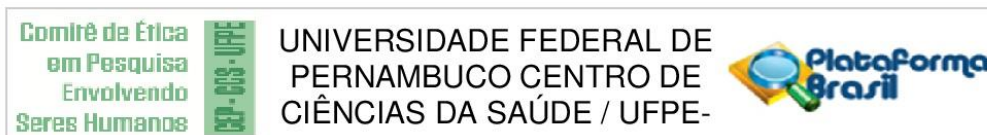
YARASHESKI, K. et al. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV – infected men treated with antiviral therapy. *Journal of Applied Physiology*. v. 90, n. 1, p. 133-138, 2001.

YARASHESKI, K. Exercise training augments the peripheral insulin-sensitizing effects of pioglitazone in HIV-infected adults with insulin resistance and central adiposity. *American Journal Physiology Endocrinology and Metabolism*. v. 300, n. 1, p. 243-251, 2011.

ZANETTI, H. R. et al. Non-linear resistance training reduces inflammatory biomarkers in persons living with HIV: A randomized controlled trial. *European Journal of Sport Science*. v. 16, n. 8, p. 1232-1239, 2016.

ZHAO, L. et al. Infection and depletion of CD4+ group-1 innate lymphoid cells by HIV-1 via type-I interferon pathway. *PLoS Pathogens*, v. 14, n. 1, p. 1-23, 2018.

ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência de fatores genéticos na interação vírus/hospedeiro na progressão para aids em indivíduos HIV positivo.

Pesquisador: Valdir de Queiroz

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 4

CAAE: 23569513.3.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.395.009

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao projeto "Influência de fatores genéticos na interação vírus/hospedeiro na progressão para AIDS em indivíduos HIV positivo", na qual o pesquisador solicitar inserir a Prefeitura do Recife, representada pela coordenação de DST/Aids; Coordenação de Política da Saúde do Homem; Política de Saúde da População Negra; Coordenação de Política da Saúde da População LGBT; Coordenação da Atenção a Saúde no Sistema Prisional, da secretária de saúde do Recife, como coparticipante do projeto, a fim de que possa incluir na coleta indivíduos com sorologia negativas mais que tenham sido expostos ao vírus, com intuito de comparar a composição genética dos indivíduos HIV, com os indivíduos negativos sem exposição e negativos com exposição.

Inicialmente, o projeto propôs realizar a coleta dos indivíduos controles HIV negativo no Hospital das Clínicas de Pernambuco onde foram coletadas as amostras do grupo caso, em seguida indivíduos negativos sem história de exposição ao vírus (doadores de sangue do HEMOPE). Contudo, para nos certificarmos que o genótipo determina a predisposição ao desenvolvimento e ou progressão da aids é necessário os três grupos (HIV positivos e HIV negativos expostos/não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.395.009

expostos), deste modo o pesquisador propõe que as amostras controles HIV negativos não expostos sejam obtidas dos indivíduos que procuram Centro de Triagem e Aconselhamento da Prefeitura do Recife (representada pelos órgãos acima citados) por demanda espontânea e que relatem exposição ao vírus.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa tem por objetivo geral determinar associações entre polimorfismos genéticos em genes de susceptibilidade e marcadores informativos de ancestralidade com o tipo de progressão clínica para AIDS e coinfeções em indivíduos soropositivos para o HIV, bem como verificar o tropismo do vírus visando sua utilização como estratégia terapêutica, do Setor de Doenças Infecto-Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas do Recife.

O Objetivo da emenda é incluir a Prefeitura do Recife, representada pela coordenação de DST/Aids; Coordenação de Política da Saúde do Homem; Política de Saúde da População Negra; Coordenação de Política da Saúde da População LGBT; Coordenação da Atenção a Saúde no Sistema Prisional, da secretária de saúde do Recife, como coparticipante do projeto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco direto aos participantes do estudo é a possibilidade de formação de hematoma, devido ao extravasamento de sangue para o tecido, durante ou após a punção venosa, bem como dor. Estes riscos serão minimizados pela realização de forma correta da técnica de punção venosa (coleta de sangue), a qual será feita por profissional qualificado e em ambiente adequado para o procedimento.

O presente estudo tem como benefício direto a compreensão da imunopatogenese do HIV-1, possibilitando melhorias no tratamento e evitando as complicações causadas pela interação do sistema imune e o HIV-1.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa a ser desenvolvida por um grupo de pesquisadores da Universidade Federal de Pernambuco (Centro de Ciências da Saúde, Centro de Biociências e Hospital das Clínicas), da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) e da Prefeitura do Recife. O desenho do estudo é de caso controle com uma amostra aleatória estimada de 1000 pacientes, sendo 500 indivíduos vivendo com HIV/AIDS (grupo de caso) e 500 não portadores do HIV (grupo controle). A realização de pesquisas sobre HIV/AIDS é estratégica, haja vista o aumento

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.395.009

progressivo e contínuo da incidência da doença em todo o mundo, inclusive no Brasil. Diante deste quadro, é de suma importância clínica que sejam identificados padrões genéticos através dos marcadores informativos de ancestralidade (AIMs), genes de susceptibilidade e da avaliação do tropismo do HIV que estão associados a progressão do HIV/AIDS podem servir como ferramenta para a compreensão da imunopatogênese da infecção pelo HIV, além de servir para o desenvolvimento de medidas profiláticas e imunoterápicas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram anexados à Plataforma Brasil.

Recomendações:

Sem Recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_632738 E2.pdf	25/11/2015 14:37:56		Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	25/11/2015 14:26:36	Valdir de Queiroz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_HIV_UFPE_HEMOPE_PREFEITURA.doc	25/11/2015 13:05:55	Valdir de Queiroz	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_Prefeitura.jpg	25/11/2015 13:02:10	Valdir de Queiroz	Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA_EMENDA.pdf	25/11/2015 13:00:32	Valdir de Queiroz	Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA DA EMENDA.pdf	26/03/2015 15:51:26		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Influência dos fatores genéticos HIV_co_participante HEMOPE.pdf	26/03/2015 15:47:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Influência dos fatores genéticos HIV_co_participante HEMOPE.pdf	26/03/2015 15:10:36		Aceito
Outros	Carta de Anuência_chefe ensino	26/03/2015		Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

**Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-**



Continuação do Parecer: 1.395.009

Outros	pesquisa Hemope.jpg	15:07:36		Aceito
Outros	Carta de Anuência diretoria do Hemope.jpg	26/03/2015 15:07:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_ Influência de fatores genéticos na interação vírusospedreiro na progressão para aids em indivíduos HIV positivo_Comitê de ética_Plataforma Brasil _Revisado (1).doc	24/01/2014 15:47:45		Aceito
Outros	Projeto_ Influência de fatores genéticos na interação vírusospedreiro na progressão para aids em indivíduos HIV positivo_Comitê de ética_Plataforma Brasil _Revisado (1).doc	24/01/2014 15:46:53		Aceito
Outros	Carta resposta_CEP.doc	24/01/2014 15:45:41		Aceito
Outros	Declaração_Financiamento.jpg	23/01/2014 13:36:18		Aceito
Outros	Declaração_Hospital das Clínicas.jpg	23/01/2014 13:35:43		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO LEI 466.12.pdf	17/11/2013 10:47:21		Aceito
Outros	Carta de anuência do departamento de genética.jpg	14/11/2013 13:45:11		Aceito
Outros	Carta de anuência do CCB.jpg	14/11/2013 13:44:52		Aceito
Outros	Termo de confidencialidade.jpg	12/11/2013 16:21:17		Aceito
Outros	Carta de Anuência.jpg	12/11/2013 16:20:53		Aceito
Outros	Autorização de Uso de Dados (1).jpg	12/11/2013 16:20:00		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (César Augusto Souza de Andrade).pdf	12/11/2013 10:54:01		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Valdir de Queiroz Balbino).pdf	12/11/2013 10:51:01		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva).pdf	12/11/2013 10:48:22		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Líbia Cristina Rocha Vilela Moura).pdf	12/11/2013 10:39:47		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos	12/11/2013		Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.395.009

Outros	Lattes (Manuela Barbosa Rodrigues de Souza).pdf	10:39:31		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Paulo Sérgio Ramos de Araújo).pdf	12/11/2013 10:37:22		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Sérgio de Sá Leitão Paiva Júnior).pdf	12/11/2013 10:37:05		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Klaudia Emanuela Ramos Tenorio).pdf	12/11/2013 10:36:46		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Heytor Cavalcanti de Moura).pdf	12/11/2013 10:36:21		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Heloísa Ramos Lacerda de Melo).pdf	12/11/2013 10:28:32		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Claudia Fernanda de Lacerda Vidal).pdf	12/11/2013 10:28:17		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Bruno Feitosa Furtado Lucena).pdf	12/11/2013 10:28:01		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Vera Magalhães da Silveira).pdf	12/11/2013 10:27:25		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 26 de Janeiro de 2016

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO B – PARECER COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA HC/FMRP-USP



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br



Ribeirão Preto, 06 de outubro de 2010

Ofício nº 3299/2010
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“A INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO RESISTIDO NA SÍNDROME DA LIPODISTROFIA EM PESSOAS QUE VIVEM COM HIV/AIDS”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 313ª Reunião Ordinária realizada em 04/10/2010 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 6692/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.


DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

WLALDEMIR ROBERTO DOS SANTOS

PROFª DRª ANA PAULA M. FERNANDES (Orientadora)

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP