



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Educação e Humanidades
Instituto de Educação Física e Desportos

Gabriela Andrade Paz

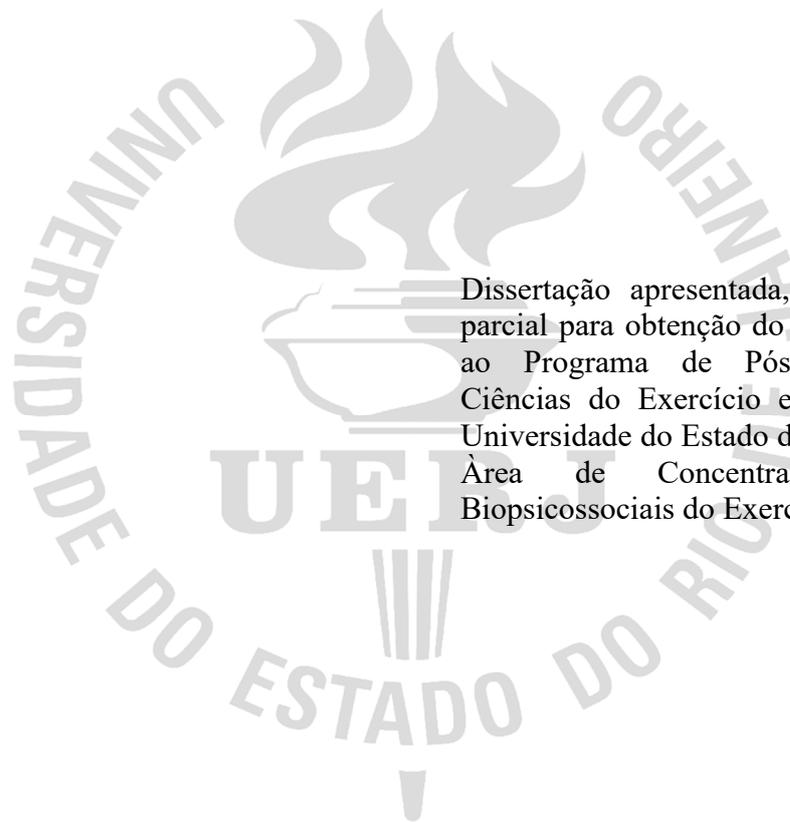
**Efeito do treinamento físico na densidade mineral óssea de pacientes
vivendo com HIV/AIDS: um estudo retrospectivo**

Rio de Janeiro

2022

Gabriela Andrade Paz

Efeito do treinamento físico na densidade mineral óssea de pacientes vivendo com HIV/AIDS: um estudo retrospectivo



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de Concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico

Orientadora: Prof^ª. Dra. Juliana Pereira Borges

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Karynne Grutter Lisboa Lopes dos Santos

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CEH/B

P348 Paz, Gabriela Andrade.
Efeito do treinamento físico na Densidade Mineral Óssea de pacientes vivendo com HIV/AIDS: um estudo retrospectivo / Gabriela Andrade Paz. – 2022.
52 f.: il.

Orientadora: Juliana Pereira Borges.
Coorientadora: Karynne Grutter Lisboa Lopes dos Santos.
Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Educação Física e Desportos.

1. AIDS (Doença) - Teses. 2. Exercícios físicos - Teses. 3 Densidade óssea – Teses. 4. Osteoporose - Teses. I. Borges, Juliana Pereira. II. Santos, Karynne Grutter Lisboa Lopes dos. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Educação Física e Desportos. IV. Título.

CDU 616.9:796

Bibliotecária: Mirna Lindenbaum. CRB7 4916

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Gabriela Andrade Paz

Efeito do treinamento físico na densidade mineral óssea de pacientes vivendo com HIV/AIDS: um estudo retrospectivo

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de Concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Aprovada em 17 de janeiro de 2022

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Juliana Pereira Borges (Orientadora)
Instituto de Educação Física e Desportos - UERJ

Prof^a. Dra. Karynne Grutter Lisboa Lopes dos Santos (Coorientadora)
Instituto de Educação Física e Desportos - UERJ

Prof^a. Dra. Nádia Souza Lima da Silva
Instituto de Educação Física e Desportos - UERJ

Prof^a. Dra. Marcela Rodrigues Moreira Guimarães de Farias
Instituto Bidesp

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família e as minhas orientadoras pelo total apoio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter chegado até aqui, especialmente à minha família pelo apoio e demonstração de orgulho pelas minhas conquistas. Também sou grata pelo meu único irmão, Gabriel Paz, que foi minha fonte de inspiração para trilhar esse caminho. No início desse processo de mestrado também fui agraciada com o nascimento de primeira sobrinha amada, o motivo pelo qual me empenhei mais nesse momento de minha trajetória. Não posso deixar de ser grata ao membro do Programa de Pós-graduação em Ciências do Exercício e do Esporte pela atenção e orientação durante o curso de pós-graduação, além dos meus parceiros no Projeto de Extensão Vida + e outras equipes do Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, por compartilharem seus conhecimentos da área de Educação Física comigo. Venho agradecer também ao Paulo Farinatti pela minha integração no laboratório, e principalmente as minhas orientadoras Juliana Borges e Karynne Grutter pela total paciência, atenção e carinho desde antes de iniciar o processo seletivo para o mestrado.

O mais competente não discute, domina sua ciência e cala-se.

Voltaire

RESUMO

PAZ, Gabriela Andrade. *Efeito do treinamento físico na densidade mineral óssea de pacientes vivendo com HIV/AIDS: um estudo retrospectivo*. 2022. 52 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Exercício e do Esporte) – Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Introdução: Pessoas vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana (PVHIV) cursam com reduções na densidade mineral óssea (DMO). No entanto, evidências acerca dos efeitos do treinamento físico na saúde óssea desses pacientes são limitadas. **Objetivo:** Investigar os efeitos de um programa de exercícios multimodais de longo prazo sobre a DMO de PVHIV. **Métodos:** Uma coorte retrospectiva de 39 PVHIV ($48,4 \pm 7,6$ anos; $15,5 \pm 6,5$ anos de infecção pelo HIV; $12,2 \pm 7,0$ anos de uso de antirretrovirais), que realizou um programa de exercícios multimodais (exercícios aeróbios, de resistência e de flexibilidade durante 9 a 106 meses; 60 min/sessão; 3 vezes/sem), foi alocada em dois grupos de acordo com o sexo (HVHIV ou MVHIV) e presença ou não de osteopenia/osteoporose (+ ou -). Os resultados pré e pós-treino para a DMO foram obtidos através de testes de densitometria por emissão de raios-X de dupla energia realizados rotineiramente pelos participantes do programa de treinamento. Adicionalmente, foram calculadas associações entre os efeitos do treinamento físico na DMO e fatores determinantes da DMO. **Resultados:** O grupo HVHIV+ exibiu maiores aumentos que HVHIV- na DMO do colo femoral ($0,01 \pm 0,01$ vs. $-0,02 \pm 0,02$ g.cm⁻²; $P < 0,001$), fêmur total ($0,01 \pm 0,02$ vs. $-0,01 \pm 0,02$ g.cm⁻²; $P < 0,01$) e coluna lombar ($0,03 \pm 0,04$ vs. $-0,00 \pm 0,02$ g.cm⁻²; $P = 0,03$), enquanto nenhuma diferença foi detectada entre os grupos para a DMO do corpo inteiro ($0,00 \pm 0,01$ vs. $0,01 \pm 0,03$ g.cm⁻²; $P = 0,55$). Quanto às mulheres, a redução da DMO no colo femoral foi ligeiramente maior em MVHIV+ vs. MVHIV- ($-0,04 \pm 0,03$ vs. $0,00 \pm 0,04$ g.cm⁻²; $P = 0,04$), enquanto que nenhuma diferença foi observada para a DMO no fêmur total ($-0,03 \pm 0,03$ vs. $-0,02 \pm 0,04$ g.cm⁻²; $P = 0,59$) e coluna lombar ($-0,05 \pm 0,04$ vs. $-0,02 \pm 0,02$ g.cm⁻²; $P = 0,25$) e corpo inteiro ($-0,03 \pm 0,02$ vs. $-0,01 \pm 0,04$ g.cm⁻²; $P = 0,35$). Nos homens, as alterações na DMO do colo femoral induzidas pelo treinamento foram inversamente correlacionadas ao T-escore do colo femoral ($r = -0,62$; $P < 0,001$), mas não ao tempo de treinamento ($r = -0,26$; $P = 0,09$), índice de massa muscular esquelética apendicular ($r = -0,28$; $P = 0,08$), ou idade ($r = 0,12$; $P = 0,26$). Nas mulheres, as alterações na DMO do colo femoral foram inversamente correlacionadas com o tempo de treinamento ($r = -0,58$; $P = 0,01$) e idade ($r = -0,70$; $P < 0,01$), e positivamente correlacionadas com o T-escore do colo femoral ($r = 0,46$; $P = 0,05$) e índice de massa muscular esquelética apendicular ($r = 0,47$; $P = 0,05$). **Conclusão:** Programas de exercícios multimodais podem incrementar a saúde óssea de PVHIV, especialmente homens com osteopenia ou osteoporose. Terapias adjuvantes ao treinamento físico devem ser consideradas para conter reduções na DMO de mulheres vivendo com HIV.

Palavras-chave: AIDS. Osteopenia. Osteoporose. Exercício físico.

ABSTRACT

PAZ, Gabriela Andrade. *Effects of exercise training on bone mineral density of patients living with HIV: a retrospective study*. 2022. 52 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Exercício e do Esporte) – Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Background: People living with Human Immunodeficiency Virus (PLHIV) experience reductions in bone mineral density (BMD). However, evidence on the effects of exercise training in bone health of PLHIV is limited. Objective: To investigate the effects of a long-term multimodal exercise program on BMD of PLHIV. Methods: A retrospective cohort of 39 PLHIV (48.4 ± 7.6 yrs; 15.5 ± 6.5 years of HIV-infection; 12.2 ± 7.0 years on antiretrovirals) who performed a multimodal exercise program (aerobic, resistance and flexibility exercises during 9 to 106 months; 60 minutes/session; 3 times/week) was allocated into two groups according to sex (MLHIV or WLHIV), and assigned into presence or not of osteopenia/osteoporosis (+ or -). Pre and post-training data of BMD was obtained from dual x-ray absorptiometry tests performed routinely by the participants of the exercise program. Additionally, associations of exercise-related effects vs. determinant factors of BMD were calculated. Results: MLHIV+ exhibited greater increases than MLHIV- in BMD at femoral neck (0.01 ± 0.01 vs. -0.02 ± 0.02 g.cm⁻²; $P < 0.001$), total femur (0.01 ± 0.02 vs. -0.01 ± 0.02 g.cm⁻²; $P < 0.01$), and lumbar spine (0.03 ± 0.04 vs. -0.00 ± 0.02 g.cm⁻²; $P = 0.03$), while no difference was detected between groups for whole body (0.00 ± 0.01 vs. 0.01 ± 0.03 g.cm⁻²; $P = 0.55$). As for women, lowering in BMD at femoral neck was slightly greater in WLHIV+ vs. WLHIV- (-0.04 ± 0.03 vs. 0.00 ± 0.04 g.cm⁻²; $P = 0.04$), whereas no difference was observed for BMD at total femur (-0.03 ± 0.03 vs. -0.02 ± 0.04 g.cm⁻²; $P = 0.59$), and lumbar spine (-0.05 ± 0.04 vs. -0.02 ± 0.02 g.cm⁻²; $P = 0.25$), and whole body (-0.03 ± 0.02 vs. -0.01 ± 0.04 g.cm⁻²; $P = 0.35$). In men, exercise training-induced changes from baseline in BMD at femoral neck were inversely correlated to femoral neck T-score ($r = -0.62$; $P < 0.001$), but not to time of follow up ($r = -0.26$; $P = 0.09$), appendicular skeletal muscle mass index ($r = -0.28$; $P = 0.08$), or age ($r = 0.12$; $P = 0.26$). In women, changes from baseline in BMD at femoral neck were inversely correlated to time of follow up ($r = -0.58$; $P = 0.01$) and age ($r = -0.70$; $P < 0.01$), and positively correlated to femoral neck T-score ($r = 0.46$; $P = 0.05$) and appendicular skeletal muscle mass index ($r = 0.47$; $P = 0.05$). Conclusion: Multimodal exercise programs may improve the bone health of PLHIV, especially men with osteopenia or osteoporosis. Adjuvant therapies to exercise should be considered to contain BMD losses in women living with HIV.

Keywords: AIDS. Osteopenia. Osteoporosis. Physical exercise.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Diagrama de fluxo do estudo. HIV; Vírus da Imunodeficiência Humana.....29
- Tabela 1 – Características clínicas iniciais e composição corporal em PVHIV com osteopenia/osteoporose (HVHIV+ e MVHIV+) e sem osteopenia/osteoporose (HVHIV- e MVHIV-) (n = 39).....33
- Figura 2 – Dados individuais e médios que representam as alterações da linha de base (Δ) para densidade mineral óssea de corpo inteiro (A), colo femoral (B), fêmur total (C) e coluna lombar (D) de homens com e sem osteopenia/osteoporose (HVHIV+ e HVHIV-). *P < 0,0535
- Figura 3 – Dados individuais e médios que representam as alterações da linha de base (Δ) para densidade mineral óssea de corpo inteiro (A), colo femoral (B), fêmur total (C) e coluna lombar (D) de mulheres com e sem osteopenia/osteoporose (MVHIV+ e MVHIV-). *P < 0,0536
- Figura 4 – Correlações entre as alterações da linha de base (Δ) para densidade mineral óssea no colo femoral e T-escore (A) do colo femoral na linha de base, tempo de treinamento (B), índice de massa muscular esquelética apendicular (C) e idade (D) em HVHIV37
- Figura 5 – Correlações entre as alterações da linha de base (Δ) para densidade mineral óssea no colo femoral e T-escore (A) do colo femoral na linha de base, tempo de treinamento (B), índice de massa muscular esquelética apendicular (C) e idade (D) em MVHIV38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	Abacavir
ACSM	Colégio Americano de Medicina Esportiva
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
cART	Terapia Antirretroviral Combinada
DCCI	Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis
DRV	Duranavir
CD4+	Linfócitos T Auxiliares
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTX	C-telopeptídeo do colágeno tipo I
DdI	Didanosina
DMO	Densidade Mineral Óssea
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio-padrão
DTG	Dolutegravir
DXA	Absorciometria dupla de raios-X
d4T	Estavudina
EFZ	Efavirenz
ETR	Etravirina
FCR	Frequência Cardíaca de Reserva
FTC	Emtricitabina
FPV	Fosamprenavir
GC	Grupo Controle
GT	Grupo Treinamento
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HVHIV	Homens Vivendo com HIV
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto

IE	Inibidor de Entrada
IEFD	Instituto de Educação Física e Desportos
IF	Inibidor de Fusão
IMC	Índice de Massa Corporal
IMMA	Índice de Massa Muscular Esquelética Apendicular
INI	Inibidor de Integrase
IP	Inibidor de Protease
IP/r	Inibidor da Protease reforçado com Ritonavir
ISCD	Sociedade Internacional de Densitometria Óssea
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleotídeos
ITRNN	Inibidor de Transcriptase Reversa não Análogo de Nucleotídeo
LIAN	Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional
LABSAU	Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
MMA	Massa Muscular Esquelética Apendicular
MVHIV	Mulheres Vivendo com HIV
NTX	N-telopeptídeo do colágeno tipo I
NVP	Nevirapina
25(OH)D	25-hidroxivitamina D
1,25 (OH) ₂ D ₃	1,25-hidroxicolecalciferol
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OPG	Osteoprotegerina
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
PTH	Paratormônio
RANKL	Ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B
RCT	Estudo Controlado Randomizado
RM	Repetição Máxima
RNA	Ácido ribonucleico
RTV	Ritonavir
SBDen	Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde

3TC	Lamivudina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	Tenofovir
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UNAIDS	Nações Unidas sobre HIV/AIDS
US\$	Dólar dos Estados Unidos
WHO	Organização Mundial da Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

.	Ponto
,	Vírgula
;	Ponto e vírgula
:	Dois pontos
±	Mais ou menos
+	Adição / Positivo
-	Diminuição / Negativo
=	Igual
>	Maior que
<	Menor que
≥	Maior ou igual que
≤	Menor ou igual que
%	Porcentagem
Cm	Centímetro
Mg	Miligrama
Kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma por metro ao quadrado
G	Gramma
g/cm ²	Gramma por centímetro ao quadrado
g.cm ⁻²	Gramma de mineral por centímetro ao quadrado

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
1.1	Infecção pelo HIV/AIDS	17
1.2	Terapia Antirretroviral Combinada e seus Efeitos	18
1.3	Saúde Óssea em Pessoas Vivendo com HIV	21
1.4	Intervenções para Melhora da Densidade Mineral Óssea	23
1.5	Benefícios do Exercício Físico na Saúde Óssea em Pessoas Vivendo com HIV	25
2	OBJETIVOS	27
2.1	Objetivo Geral	27
2.1	Objetivos Específicos	27
3	MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1	Desenho do Estudo e Sujeitos	28
3.2	Programa de Treinamento Físico	29
3.3	Avaliações de antropometria e DMO	30
3.4	Análise estatística	30
4	RESULTADOS	32
5	DISCUSSÃO	39
	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	45

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença crônica infecciosa descoberta no início da década de 1980 que persiste como um dos problemas de saúde pública no mundo (BRASIL, 2019; UNAIDS, 2019). A AIDS, causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), promove a depleção progressiva dos linfócitos T auxiliares (CD4+) do hospedeiro, levando a deficiência imunológica e, conseqüentemente, permitindo infecções oportunistas (PAWLOWSKI *et al.*, 2012; HERNÁNDEZ-RAMÍREZ *et al.*, 2017). Ao controlar a replicação do HIV, a terapia antirretroviral combinada (cART) aumentou significativamente a expectativa de vida de pessoas vivendo com HIV (PVHIV), de forma que atualmente ela aproxima-se daquela da população geral (BRASIL, 2018; NUNES JÚNIOR & CIOSEK, 2018). Por outro lado, a exposição prolongada à cART e à infecção pelo HIV pode ocasionar efeitos colaterais, capazes de aumentar o risco de doenças não-relacionadas à AIDS. Assim, comorbidades relacionadas ao envelhecimento parecem acometer PVHIV mais precocemente, o que deu origem a um novo campo de investigação acerca da ocorrência de síndromes geriátricas nesta população. Nesse contexto, fragilidade, incapacidades funcionais, reduções da massa muscular esquelética, que contribuem para o aumento do risco de sarcopenia e queda, parecem coexistir em tais pacientes em idade mais tenra (BERALDO *et al.*, 2017; HAWKINS *et al.*, 2017; ECHEVERRIA *et al.*, 2018; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Não obstante, acumulam-se evidências na literatura indicando que PVHIV apresentam maior prevalência de baixa densidade mineral óssea (DMO), como osteopenia e osteoporose em relação aos seus pares não-infectados de mesma idade, predispondo-os a fraturas e risco aumentado de mortalidade (BROWN & QAQISH, 2006; HAWKINS *et al.*, 2017; RUKUNI *et al.*, 2020). Por exemplo, GÜERRI-FERNANDEZ *et al.* (2013) relataram haver uma forte associação entre a infecção pelo HIV com a incidência de fratura de quadril, com risco aumentado em cinco vezes em PVHIV *vs.* controles não-infectados. Os motivos pelos quais esses pacientes cursam com reduções mais drásticas na DMO ainda não são claros, mas parecem estar relacionadas ao tempo prolongado de infecção pelo HIV e/ou uso da cART, ativação imunológica, inflamação crônica, alterações endócrinas, inatividade física, tabagismo e etilismo (SHARMA *et al.*, 2010; GUARALDI *et al.*, 2011; CHISATI *et al.*, 2018).

Dentre as intervenções capazes de melhorar ou manter a saúde óssea, destacam-se a terapia farmacológica, dieta adequada, suplementação de vitamina D e cálcio, e a prática regular de atividade física, principalmente exercícios resistidos (GARBER *et al.*, 2011; MICELI *et al.*,

2011; LEÃO & GOMES, 2013). No entanto, o tratamento medicamentoso para o manejo das reduções da DMO em PVHIV é limitado pelos seus efeitos adversos, que somados àqueles da cART podem agravar a saúde do paciente, além de seu alto custo (CHISATI *et al.*, 2018). Por outro lado, segundo as diretrizes do Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM), o exercício físico é considerado uma estratégia de intervenção eficaz para prevenir e tratar as perdas ósseas (GARBER *et al.*, 2011; TIRAPGUI, 2013). Nesse sentido, já foi demonstrado em pessoas não-infectadas pelo HIV, que diferentes programas de treinamento físico, incluindo exercícios aeróbios, resistidos e com vibração, exercem potencial estímulo para a manutenção da saúde óssea ao longo do processo de envelhecimento (GOMEZ-CABELLO *et al.*, 2012).

Apesar de ser razoável presumir que o treinamento físico exerça efeito similar em PVHIV, tal premissa não pode se basear em estudos com populações não-infectadas, devido à fisiopatologia e às alterações metabólicas provenientes da infecção pelo HIV e do uso crônico da cART (PINTO *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2016). No entanto, evidências sobre possíveis efeitos do treinamento físico na DMO de PVHIV ainda são limitadas (IBENEME *et al.*, 2019), à medida que poucos estudos intervencionistas foram encontrados nesse sentido. SANTOS *et al.* (2015) avaliaram a DMO de 20 PVHIV com lipodistrofia e baixa DMO através de densitometria por emissão de raios-X de dupla energia (DXA) antes e depois de 36 sessões de treinamento resistido (12 semanas), e observaram aumentos de 3, 8 e 5% na DMO da coluna lombar, colo femoral e antebraço, respectivamente. Mais recentemente, GHAYOMZADEH *et al.* (2020) analisaram o efeito da combinação do exercício aeróbio e resistido durante 6 meses sobre a DMO de 40 PVHIV com baixa massa óssea *vs.* controles sedentários e observaram aumento na DMO da coluna lombar (L2-L4), colo femoral e rádio distal. Por outro lado, em estudo transversal, PERAZZO *et al.* (2018) investigaram a relação entre a DMO e a atividade física habitual de 147 PVHIV, e observaram correlação positiva somente para a atividade física de moderada à alta intensidade, e ainda assim entre os pacientes que relataram praticar ao menos 150 min/semana, indicando assim haver um possível limiar na intensidade e volume de treinamento físico capaz de beneficiar a saúde óssea nessa população.

Frente ao exposto, fica claro que o conhecimento sobre o papel do treinamento físico no aumento da DMO de PVHIV, com DMO baixa e preservada, ainda é muito incipiente. Evidências nesse sentido são relevantes à medida que cresce a prevalência de osteopenia e osteoporose entre PVHIV, o quais devem adotar estratégias eficazes e seguras para tratar e/ou prevenir baixos níveis de DMO (CHISATI *et al.*, 2018). Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar retrospectivamente os efeitos de um programa de treinamento físico à longo prazo sobre a DMO de PVHIV, hipotetizando que um programa de exercícios multimodais de longo

prazo beneficia a saúde óssea desta população. Adicionalmente, associações entre os efeitos relacionados ao exercício físico vs. fatores determinantes da DMO foram testadas.

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Infecção pelo HIV/AIDS

Em 2018, cerca de 37,9 milhões de pessoas viviam com HIV/AIDS, enquanto outras 8,1 milhões não sabiam que estavam infectadas pelo vírus, de acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) e o Ministério da Saúde. Desses, 24,5 milhões de indivíduos infectados tinham acesso à cART até meados de 2019 e 32 milhões morreram de doenças relacionadas à AIDS desde o início da epidemia até o final de 2018. Ainda que os dados epidemiológicos mundiais sejam alarmantes, em 2018 foi registrada redução de 40% no número de novas infecções por HIV em relação aos 8 anos anteriores (2010). Ainda assim, foram estimados investimentos na ordem de US\$ 26,2 bilhões para o enfrentamento da epidemia de HIV/AIDS até 2020 (UNAIDS, 2019).

No Brasil, foram registrados 43.941 novos casos de infecções e 37.161 casos de AIDS em 2018, totalizando 966.058 casos de AIDS de 1980 até meados de 2019, segundo o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019). Esses dados indicam o elevado impacto social e econômico, que requer adoção de políticas públicas em saúde para redução da transmissão e assistência multiprofissional às pessoas com HIV/AIDS no Sistema Único de Saúde (SUS).

A AIDS é uma doença infecciosa causada pelo retrovírus tipo 1 (HIV 1) ou tipo 2 (HIV 2), que se multiplica por meio da enzima transcriptase reversa, promovendo a depleção progressiva dos linfócitos T auxiliares (CD4+), e levando a deficiência imunológica. Uma vez no interior do linfócito, a transcriptase reversa sintetiza o ácido desoxirribonucléico viral (DNA viral) a partir do ácido ribonucléico viral (RNA viral), que se funde ao genoma do hospedeiro, resultando na multiplicação de novos RNA virais e consequentemente, na infecção de outras células. Nesse processo, o vírus acaba por destruir as células CD4+, causando redução no número e funcionalidade de tais células do sistema imune (PAWLOWSKI *et al.*, 2012; SOARES *et al.*, 2014; HERNÁNDEZ-RAMÍREZ *et al.*, 2017).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos elaborado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2018), a doença pode progredir em até três estágios clínicos diferentes, a saber:

- Na fase aguda, que corresponde ao estágio 1, a viremia plasmática está elevada e o paciente pode apresentar manifestações clínicas da Síndrome Retroviral Aguda, que se manifesta por febre, adenopatia, faringite, mialgia, cefaleia e exantema. Em adição, linfadenopatia, letargia e astenia podem estar presentes. Entre os sintomas gastrointestinais podem ser observadas náuseas, vômitos, diarreia, perda ponderal e úlceras orais. Os sinais e sintomas dessa fase podem persistir de semanas até meses.
- Na fase assintomática ou latência clínica, que corresponde ao estágio 2, a reprodução do vírus é baixa e os pacientes podem não apresentar sintomas. No entanto, à medida que o sistema imunológico é enfraquecido pelo aumento da carga viral e redução da contagem de CD4+, podem aparecer sintomas da infecção pelo HIV, tais como febre, diarreia, sudorese noturna, cefaleia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquite) e emagrecimento.
- O estágio 3 é a fase mais grave da infecção pelo HIV, em que o paciente apresenta comprometimento importante do sistema imunológico, correspondendo ao quadro de AIDS. A contagem de CD4+ ≤ 200 células/mm³ no sangue (contagem normal de CD4+ entre 500 e 1600 células/mm³) pode indicar a progressão da infecção pelo HIV para a AIDS. Nesse caso, o paciente torna-se mais vulnerável às infecções oportunistas, como pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus e alguns tipos de câncer.

Percebe-se então que a infecção pelo HIV apresenta uma progressão bem estabelecida com a destruição gradual do sistema imunológico, evoluindo para uma doença grave, se não for tratada (PAWLOWSKI *et al.*, 2012). Como até o momento não existe uma cura para a infecção pelo HIV, o manejo da doença é realizado através da utilização da cART (CROXFORD *et al.*, 2017).

1.2 Terapia Antirretroviral Combinada e seus Efeitos

Os medicamentos antirretrovirais surgiram ainda na década de 1980 para conter a replicação do vírus no organismo, de forma a reduzir a morbidade e mortalidade, e consequentemente aumentar a qualidade e expectativa de vida de PVHIV. Com o advento da cART, houve redução nas taxas de internação hospitalar e na incidência de doenças oportunistas, com progressão mais lenta até o quadro de AIDS. Além disso, a cART é considerada uma estratégia importante na redução da transmissão do HIV (BRASIL, 2018; BROJAN *et al.*, 2020).

A cART é composta pela combinação de quimioterapia, que age inibindo a ação de enzimas responsáveis pela infecção, e replicação do vírus (GUERRA & NAVARRO, 2008). Conforme KRAMER *et al.* (2009); NUNES JÚNIOR & CIOSAK (2018), as diferentes classes de antirretrovirais existentes permitem uma melhor adequação e adesão ao tratamento para cada paciente, além de proporcionar uma melhor resposta terapêutica. De acordo com BROJAN *et al.* (2020), essas seis classes terapêuticas de antirretrovirais abrangem 21 medicamentos distintos com diferentes nomes genéricos, e cada uma dessas classes tem sua função específica, como segue:

- 1) Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN), os quais agem sobre a enzima transcriptase reversa impedindo a replicação do RNA viral dentro das células T CD4+, tornando defeituosa a cadeia do DNA viral;
- 2) Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN), que bloqueiam a ação da enzima transcriptase reversa e consequentemente, a multiplicação do vírus, também impedindo replicação do RNA viral dentro das células de defesa;
- 3) Inibidores de Protease (IP), responsáveis por impedir a ação da enzima protease e a produção de novas cópias de células infectadas com HIV, bloqueando a maturação do vírus;
- 4) Inibidores de Integrase (INI), responsáveis por inibir a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células, bloqueando a atividade da enzima integrase, a qual age com a inserção do DNA do HIV ao DNA humano dentro do núcleo da célula imunológica;
- 5) Inibidor de Fusão (IF) ou Inibidor de Entrada (IE), o qual impede a entrada do vírus nas células de defesa agindo diretamente nas glicoproteínas virais, bloqueando a fusão da membrana viral com a membrana celular humana;
- 6) Inibidor da CCR5 (Inibidor de Citoquinas), que inibe a ligação da proteína de membrana (receptores CCR5) ao HIV, impedindo a infecção da célula hospedeira, isto é, bloqueia a entrada do HIV no linfócito T CD4+. Também considerado como IE, o medicamento

maraviroque é um inibidor da CCR5, o qual anteriormente já foi pertencente à classe de IF.

Recomenda-se o início da terapia tão logo verificam-se os sintomas no paciente, independentemente da contagem de CD4+. Em PVHIV assintomáticos, devem ser observadas as seguintes condições para início da cART: (a) CD4+ < 350 células.mm⁻³; (b) gestantes; (c) tuberculose ativa; (d) doença ou risco cardiovascular elevado; e (e) coinfeção HIV-hepatite C ou HIV-hepatite B (BRASIL, 2018). Geralmente, a cART inicia-se com a combinação de três fármacos, sendo dois ITRN associados a um ITRNN, IP ou INI, que constituem o tratamento inicial preferencial ou alternativo. Os IP costumam ser inseridos na segunda linha de tratamento, enquanto os IE (IF e Inibidor da CCR5) costumam fazer parte da terceira linha de tratamento. A terapia de resgate consiste em um novo esquema terapêutico realizado para pacientes que apresentaram falhas na terapia inicial com falha virológica e resistência à pelo menos um dos fármacos das três classes (ITRN, ITRNN e IP) utilizados na terapia inicial, verificada pelo teste de genotipagem. O manejo da cART tem como objetivo alcançar melhor resposta terapêutica, menor número de efeitos adversos e maior adesão ao tratamento, e a disponibilidade de seis classes de cART podem possibilitar a elaboração de esquemas terapêuticos de resgate mais eficazes para restauração da imunidade (BRASIL, 2018; BROJAN *et al.*, 2020).

Apesar dos benefícios, a cART já foi associada a diversos efeitos colaterais como o aparecimento de lipodistrofia (redistribuição anormal da gordura corporal), aumento do risco cardiovascular e alterações no metabolismo glicêmico e lipídico, com aumento de doenças crônicas não-relacionadas ao HIV/AIDS (GUERRA & NAVARRO, 2008; KRAMER *et al.*, 2009; BERALDO *et al.*, 2017). O mecanismo fisiopatológico pelo qual a cART atua no metabolismo humano ainda não foi completamente elucidado, mas sugere-se que os efeitos colaterais possam ser decorrentes da inflamação crônica proveniente da própria infecção pelo HIV (KRAMER *et al.*, 2009). Porém, com a evolução da cART, é possível garantir uma redução da toxicidade relacionada a infecção pelo HIV e a exposição prolongada à cART, melhorando a qualidade e expectativa de vida dos pacientes (NUNES JÚNIOR & CIOSAK, 2018).

DE FRANCESCO *et al.* (2020) alegam que PVHIV estão mais suscetíveis à comorbidades não-relacionadas diretamente à infecção, como doenças renais (BRITO *et al.*, 2019), hepáticas (VERNA, 2017), cardiovasculares e metabólicas (NOU *et al.*, 2016; DE FRANCESCO *et al.*, 2020), câncer (HERNÁNDEZ-RAMÍREZ *et al.*, 2017), sarcopenia (ECHEVERRIA *et al.*, 2018) e osteoporose (BROWN & QAQISH, 2006). De forma geral, tais condições clínicas são prevalentes em indivíduos com idades mais avançadas, levantando a

hipótese de um “envelhecimento prematuro” em PVHIV (HAWKINS *et al.*, 2017). Mais especificamente no que diz respeito a osteoporose, entender o processo de declínio biológico funcional da saúde óssea de PVHIV é fundamental à medida que dá suporte a intervenções capazes de atenuar tais perdas.

1.3 Saúde Óssea em Pessoas Vivendo com HIV

A osteopenia é caracterizada por perdas brandas na massa óssea e, apesar de silenciosa, requer cuidados, pois representa um estágio precursor da osteoporose, que por sua vez implica em perda mais severa da massa óssea com deterioração da sua microarquitetura, predispondo a fraturas relacionadas a quedas (BRASIL, 2014; COSMAN *et al.*, 2014). Estudos anteriores mostraram que a fratura osteoporótica foi associada a desfechos indesejáveis à saúde de idosos (BRASIL, 2014; ZHANG *et al.*, 2016), com aumento da morbimortalidade.

Diversos fatores parecem estar associados às reduções da massa óssea, incluindo inatividade física, deficiência nutricional, avanço da idade, sexo, índice de massa corporal, hipogonadismo, tabagismo, alcoolismo, drogas e hereditariedade. Além disso, medicamentos contendo glicocorticoides e o declínio dos hormônios sexuais (estrogênio, progesterona e testosterona), do crescimento e/ou tireoidianos, comumente observados em idosos e em mulheres na pós-menopausa, podem contribuir para alterações em marcadores do metabolismo ósseo como o cálcio, fósforo, paratormônio e a vitamina D (GÜERRI-FERNÁNDEZ *et al.*, 2014; COSTA *et al.*, 2016; AGUIAR *et al.*, 2018).

O processo de formação óssea inicia durante o período fetal, acelera durante a infância, atinge seu pico entre 25 e 30 anos de idade e começa a declinar a partir da quarta década de vida (CHISATI *et al.*, 2018). Homens e mulheres com 50 anos ou mais estão mais propensos às fraturas osteoporóticas devido às quedas, sendo estas decorrentes da deficiência visual, declínio cognitivo, redução da mobilidade e do equilíbrio, sarcopenia e baixa aptidão física (BRASIL, 2014). No entanto, PVHIV comumente experimentam reduções na DMO mais precocemente, o que pode levar a condições clínicas mais avançadas, como osteopenia e osteoporose e, conseqüentemente, quedas e fraturas, aumentando o risco de morbimortalidade nessa população (COSMAN *et al.*, 2014; HAWKINS *et al.*, 2017). BROWN & QAQISH (2006) observaram que a prevalência de osteoporose é três vezes maior em PVHIV em relação a controles saudáveis, reforçando a necessidade de maiores cuidados à saúde óssea nessa

população. PVHIV cursam com “osteoporose secundária”, resultante da terapia farmacológica e/ou das doenças relacionadas à infecção pelo HIV, sendo a AIDS um preditor para o aumento do risco de doença osteometabólica (BRASIL, 2014; BRASIL, 2018). Portanto, a etiologia da redução da DMO em PVHIV parece estar associada a fatores de risco tradicionais somados àqueles relacionados a infecção pelo HIV (LEÃO & GOMES, 2013; BRASIL, 2018; CERVERO *et al.*, 2018), como baixa contagem de CD4+, inflamação crônica, doenças definidoras da AIDS, e uso da cART, principalmente IP e tenofovir disoproxil fumarato (TDF) da classe ITRN (BRASIL, 2018; FOREMAN *et al.*, 2020; HAN *et al.*, 2020).

De acordo com PEREIRA & PEREIRA (2004); GÜERRI-FERNÁNDEZ *et al.* (2014), a perda óssea relacionada à infecção pelo HIV pode ser explicada por alterações nos linfócitos T e na produção de citocinas pró-inflamatórias que atuam nas células presentes no tecido ósseo, favorecendo a remodelação. Conforme COELHO *et al.* (2016), essas células especializadas que atuam na remodelação óssea são denominadas osteoclastos, osteoblastos, osteócitos e de revestimento (osteoprogenitoras). Os osteócitos (derivados dos osteoblastos) e as osteoprogenitoras secretam substâncias para a sustentação e revestimento ósseo, sendo responsáveis pela deposição mineral óssea através da síntese de colágeno e outras proteínas da matriz óssea. Já os osteoclastos promovem a reabsorção óssea, degradando os componentes minerais, como cálcio e fósforo. Assim, os osteoblastos e osteoclastos são as principais células envolvidas no processo de “ativação > reabsorção > reversão > formação” que ocorre no tecido ósseo, e o desequilíbrio entre essas células pode prejudicar este processo de remodelação óssea.

A inflamação crônica e as elevadas concentrações de RNA virais reduzem os níveis de osteoprotegerina (OPG), que é uma proteína expressa pelos osteoblastos com função de inibir a formação e atividade dos osteoclastos, e aumentam os níveis de ligantes do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), conhecidos também como molécula ativadora dos osteoclastos. Esse desequilíbrio na regulação do RANKL/OPG resulta em um aumento da reabsorção óssea devido a osteoclastogênese induzida, contribuindo para a maior redução da DMO. Em adição, alterações nos linfócitos B, igualmente importantes no combate ao HIV junto aos linfócitos T, podem também gerar mudanças na expressão de RANKL e OPG, afetando o equilíbrio entre a produção e reabsorção óssea, e favorecendo a desmineralização óssea desses pacientes (ROTHMAN & BESSESEN, 2012; GÜERRI-FERNÁNDEZ *et al.*, 2014).

Em relação aos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, os marcadores de formação óssea como fosfatase alcalina óssea ou total, osteocalcina e propeptídeos do colágeno tipo I refletem a atividade dos osteoblastos, enquanto os marcadores de reabsorção como piridinolinas, hidroxiprolina N-telopeptídeo do colágeno tipo I (NTX), C-telopeptídeo do

colágeno tipo I (CTX) e fosfatase ácida tartrato-resistente refletem a atividade dos osteoclastos, e alterações nestes marcadores são frequentemente observadas em PVHIV, refletindo atividade osteometabólica aumentada nessa população (VIEIRA, 1999; SILVA-SANTOS *et al.*, 2009). Ou seja, os marcadores de formação e reabsorção óssea tendem a aumentar simultaneamente em PVHIV sob o uso da cART, acelerando o processo de renovação óssea. Por fim, essas alterações nos marcadores ósseos podem indicar uma mineralização óssea prejudicada com consequente risco para o aparecimento de doenças osteometabólicas, como osteopenia e osteoporose (ECKARD *et al.*, 2011; ROTHMAN & BESSESEN, 2012).

Reduções da DMO podem ser observadas já na fase inicial da infecção pelo HIV, podendo agravar após o início da cART (ROTHMAN & BESSESEN, 2012; GÜERRI-FERNÁNDEZ *et al.*, 2014). Além disso, tanto a infecção quanto a terapia são frequentemente associados à hipovitaminose D, a qual auxilia no sistema imune, combatendo diversas infecções, e na saúde óssea, (CHISATI *et al.*, 2018; GUIMARÃES *et al.*, 2018). Hipoteticamente, a cART pode agir diretamente na remodelação óssea e indiretamente no metabolismo da vitamina D, afetando negativamente a síntese óssea (MADEDDU *et al.*, 2015). Isto é, a cART tem seu efeito direto pela ativação imune e via de citocinas, onde algumas classes da cART como ITRN e IP podem inibir a osteoblastogênese, com aumento da atividade dos osteoclastos ou agir através do manuseio de fosfato renal causando hipofosfatemia e enfraquecimento ósseo, além de osteomalácia (desmineralização óssea) (PAN *et al.*, 2006; ROTHMAN & BESSESEN, 2012; MADEDDU *et al.*, 2015). Já o efeito indireto da cART contendo a classe de ITRNN principalmente, atua através do metabolismo da vitamina D, prejudicando a síntese de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D), tornando a vitamina D inativa, e acelerando seu catabolismo (BROWN & MCCOMSEY, 2010; ROTHMAN & BESSESEN, 2012).

Frente ao exposto, fica clara a necessidade de intervenções capazes de mitigar as perdas da DMO em PVHIV, reduzindo assim o risco de quedas e fraturas, de forma a permitir um envelhecimento mais saudável nessa população (GÜERRI-FERNÁNDEZ *et al.*, 2014; DE FRANCESCO *et al.*, 2020).

1.4 Intervenções para Melhora da Densidade Mineral Óssea

O manejo da osteoporose em PVHIV se dá através de terapias farmacológicas, suplementação nutricional e prática regular de atividade física (BRASIL, 2014; COSMAN *et al.*, 2014; EASTELL *et al.*, 2019). A terapêutica farmacológica para esse fim é classificada como: a) anticatabólica ou anti-reabsortiva, por reduzir a reabsorção óssea; b) substâncias de formação óssea ou anabólica, que estimulam a formação da matriz óssea; e c) drogas de ação mista, que são capazes de estimular a formação óssea e inibir a reabsorção (LIMA *et al.*, 2011). O tratamento de primeira linha baseia-se no uso de drogas anticatabólicas, da classe dos bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico), enquanto a terapia anabólica (ou hormonal) é utilizada como segunda linha e indicada especialmente quando há falha terapêutica com os bifosfonatos (BRASIL, 2014; RADOMINSKI *et al.*, 2017; JACOBSON *et al.*, 2019).

Embora o uso contínuo de bifosfonatos por mais de cinco anos não seja recomendado, devido ao risco de fraturas femorais atípicas (ALI *et al.*, 2014), estudos vem mostrando resultados positivos com o uso desses medicamentos em diversas populações (EASTELL *et al.*, 2019), inclusive em PVHIV (PREMAOR & COMPSTON, 2020). Por outro lado, esses medicamentos parecem estar associados a efeitos adversos, como tumores, infecções, nasofaringite, osteossarcoma e bronquite, sugerindo uso limitado para PVHIV (CHISATI *et al.*, 2018). Já a terapia anabólica, a exemplo do estrogênio, é utilizada em mulheres com hipostrogenismo pós-menopausa, como forma de minimizar as perdas ósseas. Dentre eles, deve-se mencionar ainda a teriparatida, que atua na formação óssea prevenindo o risco de fraturas em indivíduos de ambos os sexos, e a calcitonina, que é um hormônio proteico que regula os níveis de cálcio no sangue, e reduz a dor decorrente das fraturas osteoporóticas. No entanto, entre os efeitos adversos do uso da terapia anabólica, há o risco de osteossarcoma (ALI *et al.*, 2014; RADOMINSKI *et al.*, 2017; LORENTZON, 2019), devendo assim ser prescritos com cautela para PVHIV.

A dieta adequada é fundamental para a melhora da saúde dos sistemas esquelético e imunológico de PVHIV, em que o consumo de fontes de vitamina D, encontrada em peixes gordos, manteiga, gema de ovo, de cálcio, através da ingestão de leite e seus derivados, de frutas cítricas, como a laranja e a acerola, e de fitoestrógenos, como as castanhas e leguminosas, estão entre os alimentos importantes para estes fins. A vitamina D, em sua forma ativa garante a absorção de cálcio no organismo, e é obtida facilmente através da exposição aos raios solares, sendo convertida em 1,25-hidroxicolecalciferol [1,25 (OH)₂D₃] (LEÃO & GOMES, 2013; EREM *et al.*, 2019). Por outro lado, o excesso de gorduras, alimentos ricos em fósforo, produtos industrializados contendo fosfato, bebidas alcoólicas, e alimentos ricos em cafeína como café,

chá verde, chá preto e chá-mate, podem dificultar a absorção ou até mesmo aumentar a excreção de cálcio pelo organismo (LEÃO & GOMES, 2013).

A suplementação nutricional é recomendada para PVHIV com hipovitaminose D e deficiência de cálcio à fim de corrigir as deficiências, preservando a saúde óssea (PUTHANAKIT *et al.*, 2018; FABER *et al.*, 2019). A ingestão adequada de proteínas, vitaminas e minerais somadas a prática regular de exercícios físicos, em especial o treinamento resistido, podem contribuir para o aumento da força e massa muscular, reduzindo a reabsorção óssea e estimulando o aumento da DMO (COMPSTON *et al.*, 2017; TARANTINO *et al.*, 2017).

No que concerne a prática regular de atividade física, já foi demonstrado que seu papel é fundamental na manutenção da saúde óssea em diversas populações, incluindo naqueles em que a fragilidade óssea é comumente observada, como em idosos e mulheres na pós-menopausa (RADOMINSKI *et al.*, 2017; CHISATI *et al.*, 2018; DE OLIVEIRA *et al.*, 2019; KIM & LEE, 2019), despontando assim seu potencial papel na prevenção e no tratamento dos declínios da massa óssea (PERAZZO *et al.*, 2018). De acordo com as Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, o treinamento físico é uma importante forma de intervenção não-farmacológica para indivíduos com osteopenia e osteoporose devido a tração que os músculos exercem sobre os ossos, capaz de estimular a osteogênese, além de melhorar o equilíbrio e a força muscular, reduzindo o risco de quedas (TIRAPEGUI, 2013; BRASIL, 2014).

1.5 Benefícios do Exercício Físico na Saúde Óssea em Pessoas Vivendo com HIV

O exercício físico promove melhora da saúde muscular de PVHIV, o que contribui para o melhor desempenho físico nas atividades da vida diária, preservação da autonomia funcional e melhora na qualidade de vida (EIDAM *et al.*, 2008; IBENEME *et al.*, 2019), sendo recomendado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV (BRASIL, 2018). Além disso, PVHIV que praticam exercícios físicos regularmente cursam com melhora no sistema imune, no risco cardiovascular, no perfil metabólico, e na aptidão cardiorrespiratória, favorecendo o bem-estar físico e mental (BRITO *et al.*, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Embora potencialmente relevante quanto a sua aplicação clínica para PVHIV, poucos foram os estudos que se debruçaram sobre o impacto do treinamento físico na DMO de PVHIV

(IBENEME *et al.*, 2019). Alguns estudos intervencionistas foram encontrados nesse sentido (SANTOS *et al.*, 2015; GHAYOMZADEH *et al.*, 2020), sendo a primeira evidência oriunda do estudo de SANTOS *et al.* (2015), que ao avaliar o efeito de 12 semanas de treinamento resistido (36 sessões) na DMO de 20 PVHIV (16 homens) sob uso da cART, e com DMO reduzida, observaram aumento significativo da força muscular e da DMO da coluna lombar (3,28%), do colo do fêmur (8,45%) e do 1/3 do rádio (5,41%). No entanto, o estudo não contou com um grupo controle, limitando assim suas conclusões. Posteriormente, CHISATI *et al.* (2020) realizaram um estudo piloto, o qual analisou os efeitos de um treinamento de força máxima de 12 semanas na DMO entre 24 PVHIV sob uso da cART, incluindo homens e mulheres com DMO reduzida. E tal estudo revelou que um programa de treinamento de força máxima realizado três vezes por semana durante 12 semanas foi capaz de promover a melhora na DMO da coluna lombar em relação ao grupo controle, além de melhorar a força muscular e frequência cardíaca de PVHIV. Porém, este estudo teve como limitação o baixo número amostral, não havendo a divisão entre gêneros. Adicionalmente, em ensaio clínico randomizado e controlado, GHAYOMZADEH *et al.* (2020) avaliaram o efeito de exercícios aeróbios e resistidos sobre a DMO de 20 homens e 20 mulheres com HIV e baixa massa óssea. Os autores observaram aumento significativo na DMO na coluna lombar (L1-L4), colo femoral e rádio distal após 6 meses de treinamento em relação ao grupo controle inativo, que se correlacionou positivamente com redução de marcadores inflamatórios (como IL-6 e TNF- α) e aumento da massa muscular.

Por outro lado, PERAZZO *et al.* (2018) em estudo transversal, não encontraram associação entre a DMO e a atividade física auto-relatada de PVHIV, que realizam menos de 150 min/semana de atividades físicas moderadas a vigorosas. Além disso, dentre os pacientes com mais de 150 min semanais de atividade física moderada a vigorosa, o nível de atividade física foi capaz de prever a melhora da DMO da região do quadril, mas não da lombar.

Com base nestas evidências, estudos adicionais são necessários para melhor compreender a eficácia do treinamento físico no aumento da DMO em PVHIV com DMO baixa e preservada.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente projeto foi investigar retrospectivamente os efeitos de um programa de treinamento físico multimodal à longo prazo sobre a DMO de PVHIV.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar a influência do tempo de treinamento físico, idade e massa muscular na DMO de PVHIV;
- Comparar o efeito do treinamento físico sobre a DMO em homens e mulheres vivendo com HIV.

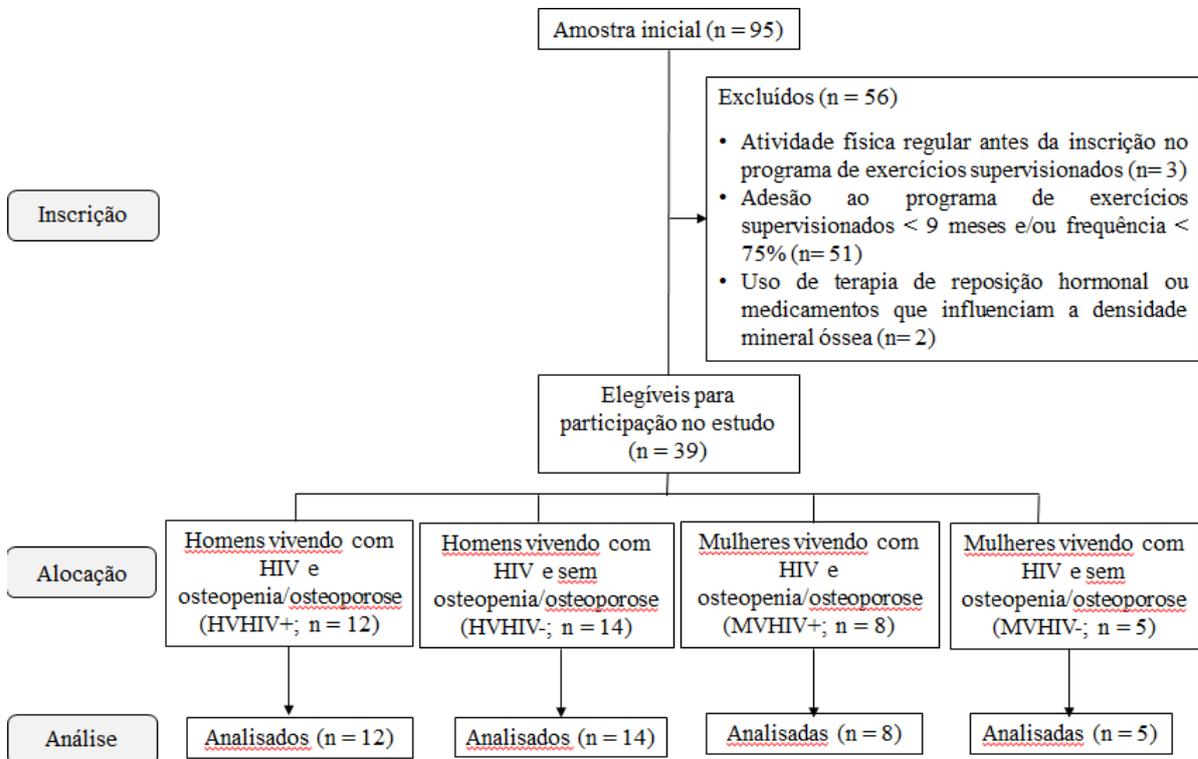
3 MATERIAS E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo e Sujeitos

Este é um estudo observacional retrospectivo baseado em informações de prontuários de pacientes, obtidos na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Brasil. Entre janeiro de 2010 e dezembro de 2019, 95 PVHIV se inscreveram em um programa de exercícios supervisionados especialmente desenvolvido para essa população, e estes pacientes foram selecionados para participar do presente estudo. Para serem elegíveis, os participantes deveriam ter idade ≥ 18 anos, com diagnóstico de infecção pelo HIV há pelo menos três anos e tratados com cART há pelo menos um ano. Os critérios de exclusão foram: a) treinamento físico antes da inscrição no programa de exercícios supervisionados; b) menos de 9 meses de participação no programa de exercícios supervisionados ou frequência inferior a 75% nas sessões de treino; c) uso de terapia de reposição hormonal ou medicamentos, incluindo suplementação, que influenciasse o metabolismo ósseo; e d) deficiências cardiovasculares, respiratórias, neurológicas e musculoesqueléticas que limitassem o exercício físico.

A Figura 1 exibe o fluxo de seleção e alocação dos grupos do estudo. Dos 95 pacientes iniciais, 39 foram considerados elegíveis com base nos critérios de exclusão, e portanto, foram estratificados em grupos de acordo com o sexo e presença de osteopenia ou osteoporose, a saber: 1) homens com osteopenia/osteoporose (HVHIV+; n = 12, sendo 6 com osteoporose limítrofe ou estabelecida); 2) homens sem osteopenia/osteoporose (HVHIV-; n = 14); 3) mulheres com osteopenia/osteoporose (MVHIV+; n = 8, sendo 1 com osteoporose limítrofe ou estabelecida); 4) mulheres sem osteopenia/osteoporose (MVHIV-; n = 5). Todos os pacientes tiveram sua composição corporal avaliada rotineiramente a cada ano. O diagnóstico de osteopenia ou osteoporose baseou-se nos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (KANIS *et al.*, 1994), por meio de dados de T-escore da absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA) realizada no início do programa de treinamento físico. Os dados pós-treinamento foram extraídos da última avaliação DXA realizada em um período de 9 a 106 meses. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (CAAE 41957620.1.0000.5259), e todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito sobre o uso de dados médicos em pesquisas futuras.

Figura 1 – Diagrama de fluxo do estudo.



HIV; Vírus da Imunodeficiência Humana

3.2 Programa de Treinamento Físico

O programa de exercícios supervisionados multimodais ocorreu nas instalações da UERJ e incluiu exercícios aeróbios, de resistência e de flexibilidade. As sessões de exercícios ocorreram três vezes por semana e foram organizadas da seguinte forma: a) 30 min de exercício aeróbio em esteira ou cicloergômetro com intensidade correspondente a 50–80% da frequência cardíaca de reserva; b) 20 min de exercícios de resistência para membros superiores e inferiores (8–10 exercícios mono e multiarticulares com pesos livres e máquinas), realizados com 2–3 séries de 12–15 repetições e cargas correspondentes a 80–90% de 12 repetições máximas (RM); e c) 10 min de exercícios de alongamento para as principais articulações usando o método estático (2 séries de 6 a 8 exercícios mantidos por 30 s). A carga de trabalho era ajustada a cada

dois meses. As sessões de treinamento foram supervisionadas por profissionais treinados e ocorreram no período da manhã ou da tarde (09-11 ou 14-16 horas), de acordo com a melhor conveniência do paciente. O programa acontecia durante todos os meses do ano, exceto no intervalo de férias, de meados de dezembro a meados de janeiro, entre 2010 e 2019. Nesse período, os pacientes eram orientados a realizar atividades físicas leves, como caminhada ou bicicleta.

3.3 Avaliações de antropometria e DMO

A massa corporal e a estatura foram medidas por meio de balança eletrônica calibrada Filizola™ (São Paulo, SP, Brasil) e estadiômetro de parede Sanny™ (São Paulo, SP, Brasil), respectivamente, e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado (kg/m^2). A DMO foi medida no colo femoral, fêmur total, coluna lombar (L1-L4) e corpo inteiro por meio de DXA (DPX-IQ, Lunar Radiation Corporation™, Madison, WI, EUA), seguindo recomendações da *International Society for Clinical Densitometry* (LEWIECKI *et al.*, 2004). As massas gorda, magra e muscular esquelética apendicular (MMA) também foram avaliadas. O índice de MMA (IMMA) foi calculado como a razão entre MMA e a estatura ao quadrado (BAUMGARTNER *et al.*, 1998). Todos os exames DXA foram realizados pelo mesmo técnico experiente e cego para o propósito do estudo. O equipamento foi calibrado de acordo com as instruções do fabricante e as varreduras foram realizadas em alta resolução. Os princípios para análises de composição corporal com DXA foram descritos por Kelly *et al.* (KELLY *et al.*, 1998).

3.4 Análise estatística

A potência do estudo foi calculada retrospectivamente pelo G Power (GPower™ 3.0.10; Kiel, University of Kiel, Alemanha). Com base no tamanho da amostra, 5% de nível de significância e tamanho do efeito (0,75), de acordo com uma diferença de $0,03 \pm 0,04 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-2}$ para a DMO (SANTOS *et al.*, 2015), foi encontrada potência correspondente a 0,64. A normalidade dos dados foi confirmada pelo teste de Shapiro Wilk e, portanto, os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas e como

frequência para variáveis categóricas. A fim de verificar se as variáveis pré-treinamento foram influenciadas pela falta de adesão de 51 dos 95 participantes inicialmente recrutados, todos estes indivíduos foram comparados, incluindo desistências *vs.* aqueles incluídos no início do estudo por meio de teste t de *Student* (basicamente uma análise de intenção de tratar, mas sem a segunda avaliação).

As características pré-treinamento foram comparadas entre os grupos usando teste t de *Student* não-pareado ou teste de Fisher. Mudanças pós-pré treinamento foram comparadas entre os grupos usando teste t de *Student* não-pareado. Os coeficientes de correlação de Pearson de uma entrada foram calculados para verificar a associação entre alterações induzidas pelo treinamento na DMO do colo femoral *vs.* T-escore do colo femoral, tempo de treinamento, IMMA e idade. Cabe ressaltar, que a DMO do colo do fêmur é recomendada pela OMS para o diagnóstico de osteopenia e osteoporose (KANIS *et al.*, 1994). Todos os cálculos foram realizados usando o software GraphPad™ (Versão 6.0, La Jolla, CA, EUA), e foi adotada a significância estatística de $P < 0,05$.

4 RESULTADOS

Em todos os casos, os resultados da intenção de tratar foram similares aos da análise dos aderentes do programa de treinamento físico. A Tabela 1 apresenta as características clínicas iniciais e a composição corporal de homens e mulheres. Como esperado, a DMO de corpo inteiro e em todos os sítios ósseos foram maiores em HVHIV- vs. HVHIV+ ($P \leq 0,05$). Por outro lado, nenhuma diferença foi encontrada entre esses grupos para idade, tempo de diagnóstico do HIV ou do uso da cART, contagem de T-CD4, regime cART, massa corporal, massa gorda, massa magra, IMMA ou IMC ($P \geq 0,10$, para todos os resultados). Quanto às mulheres, MVHIV+ e MVHIV- foram semelhantes em todas as características, exceto para idade, DMO do colo femoral e DMO do fêmur total.

Tabela 1 – Características clínicas e composição corporal dos grupos com osteopenia/osteoporose (HVHIV+ e MVHIV+) e sem osteopenia/osteoporose (HVHIV- e MVHIV-) (n = 39)

	HVHIV+ (n = 12)	HVHIV- (n = 14)	<i>P</i> <i>valor</i>	MVHIV+ (n = 8)	MVHIV- (n = 5)	<i>P</i> <i>valor</i>
<i>Características Clínicas</i>						
Idade (anos)	47,4±6,3	48,2±8,7	0,79	54,6±3,7	42,6±8,7	0,01
Anos com HIV	14,2±5,4	18,6±8,5	0,17	13,1±3,9	13,7±2,8	0,79
Anos de uso da cART	11,4±5,4	14,5±9,0	0,34	11,7±4,9	7,3±5,7	0,19
T CD4 (cell.mm ⁻³)	647,0±182,7	605,8±414,0	0,82	719,4±127,6	601,9±522,0	0,60
<i>Regime cART</i>						
IP (n, %)	9 (75)	9 (64)	0,68	4 (50)	3 (60)	1,00
ITRN (n, %)	12 (100)	13 (92)	1,00	8 (100)	5 (100)	1,00
ITRNN (n, %)	3 (25)	6 (42)	0,42	4 (50)	2 (40)	1,00
INI (n, %)	1 (8)	1 (7)	1,00	0 (0)	0 (0)	1,00
<i>Composição Corporal</i>						
Massa corporal (kg)	71,3±15,9	78,8±11,0	0,17	54,8±7,0	59,8±9,6	0,30
Gordura corporal (kg)	18,0±8,7	19,1±6,5	0,73	16,1±3,7	18,6±6,4	0,38
Massa corporal magra (kg)	51,5±9,2	56,9±6,1	0,10	36,4±4,7	38,9±5,4	0,39
IMMA (kg.m ⁻²)	12,1±2,1	13,4±1,5	0,10	8,6±1,3	9,5±0,8	0,22
IMC (kg.m ⁻²)	23,0±3,7	25,0±3,0	0,16	21,9±2,7	23,7±2,5	0,27
<i>Densidade Mineral Óssea</i>						
Corpo inteiro (g.cm ⁻²)	1,02±0,07	1,19±0,07	< 0,001	1,00±0,12	1,07±0,12	0,37
Colo femoral (g.cm ⁻²)	0,82±0,07	1,09±0,08	< 0,001	0,82±0,05	1,01±0,11	0,001
Fêmur total (g.cm ⁻²)	0,83±0,08	1,11±0,09	< 0,001	0,88±0,08	1,09±0,16	0,01
Coluna lombar (g.cm ⁻²)	1,02±0,15	1,21±0,16	< 0,01	0,99±0,16	1,12±0,27	0,29

Resultados expressos como média ± DP ou %. P valores em negrito denotam diferenças estatisticamente significativas. HIV, Vírus da Imunodeficiência Humana; cART, terapia antirretroviral combinada; IP, inibidores de protease; ITRN, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos; ITRNN, inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos; INI, inibidores de integrase; IMMA, índice de massa muscular esquelética apendicular; IMC, índice de massa corporal; DMO, densidade mineral óssea.

No geral, o tempo de treinamento variou de 9 a 106 meses (em média $3,4 \pm 2,2$ anos). Nenhum caso de morte foi relatado neste período, nem desconfortos ou lesões relacionadas à intervenção com exercícios físicos. A duração do treinamento físico foi semelhante nos grupos de HVHIV (HVHIV+: $34,1 \pm 23,8$ vs. HVHIV-: $33,0 \pm 25,9$ meses; $P = 0,91$) e de MVHIV (MVHIV+: $42,5 \pm 23,2$ vs. MVHIV-: $43,0 \pm 29,4$ meses; $P = 0,97$).

As Figuras 2 e 3 exibem as alterações da DMO de HVHIV e MVHIV, respectivamente. HVHIV+ exibiu maiores aumentos que HVHIV- na DMO do colo femoral ($0,01 \pm 0,01$ vs. $-0,02 \pm 0,02$ g.cm⁻²; $P < 0,001$), fêmur total ($0,01 \pm 0,02$ vs. $-0,01 \pm 0,02$ g.cm⁻²; $P < 0,01$) e coluna lombar ($0,03 \pm 0,04$ vs. $-0,00 \pm 0,02$ g.cm⁻²; $P = 0,03$), enquanto nenhuma diferença foi detectada entre os grupos para a DMO do corpo inteiro ($0,00 \pm 0,01$ vs. $0,01 \pm 0,03$ g .cm⁻²; $P = 0,55$). Quanto às mulheres, a redução da DMO no colo femoral foi ligeiramente maior em MVHIV+ vs. MVHIV- ($-0,04 \pm 0,03$ vs. $0,00 \pm 0,04$ g.cm⁻²; $P = 0,04$), enquanto que nenhuma diferença foi observada para a DMO no fêmur total ($-0,03 \pm 0,03$ vs. $-0,02 \pm 0,04$ g.cm⁻²; $P = 0,59$), coluna lombar ($-0,05 \pm 0,04$ vs. $-0,02 \pm 0,02$ g.cm⁻²; $P = 0,25$) e corpo inteiro ($-0,03 \pm 0,02$ vs. $-0,01 \pm 0,04$ g.cm; $P = 0,35$).

As Figuras 4 e 5 exibem correlações entre as alterações na DMO no colo femoral e as características pré-treinamento selecionadas em HVHIV e MVHIV, respectivamente. Nos homens, as alterações pré-treinamento foram inversamente correlacionadas ao T-escore do colo femoral ($r = -0,62$; $P < 0,001$), mas não ao tempo de treinamento ($r = -0,26$; $P = 0,09$), IMMA ($r = -0,28$; $P = 0,08$), ou idade ($r = 0,12$; $P = 0,26$). Nas mulheres, as alterações pré-treinamento foram inversamente correlacionadas com o tempo de treinamento ($r = -0,58$; $P = 0,01$) e idade ($r = -0,70$; $P < 0,01$), e positivamente correlacionadas com o T-escore do colo femoral ($r = 0,46$; $P = 0,05$) e IMMA ($r = 0,47$; $P = 0,05$).

Figura 2 – Dados individuais e médios das alterações (Δ) na densidade mineral óssea de corpo inteiro (A), colo femoral (B), fêmur total (C) e coluna lombar (D) de homens com e sem osteopenia/osteoporose (HVHIV+ e HVHIV-). * $P < 0.05$

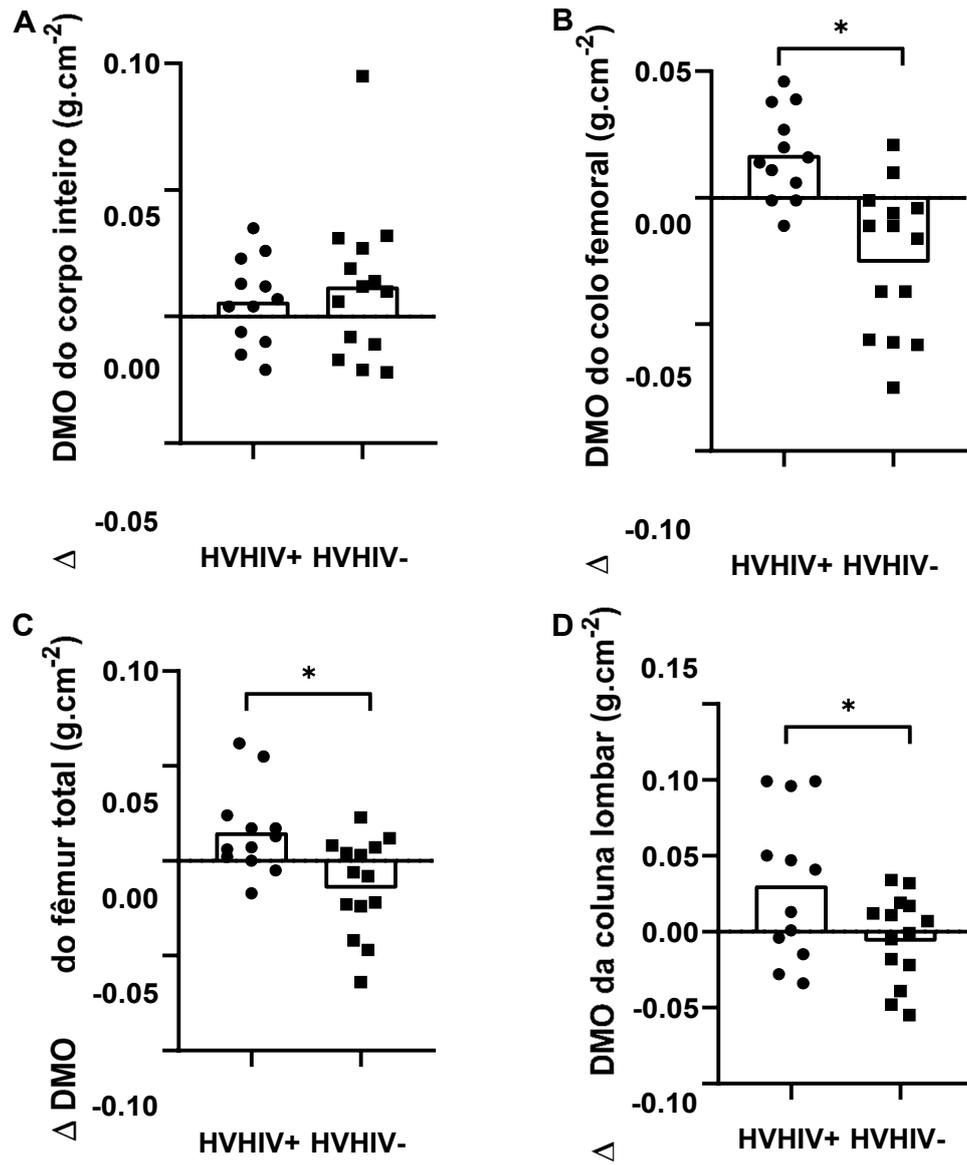


Figura 3 – Dados individuais e médios das alterações (Δ) na densidade mineral óssea de corpo inteiro (A), colo femoral (B), fêmur total (C) e coluna lombar (D) de mulheres com e sem osteopenia/osteoporose (MVHIV+ e MVHIV-). *P < 0.05

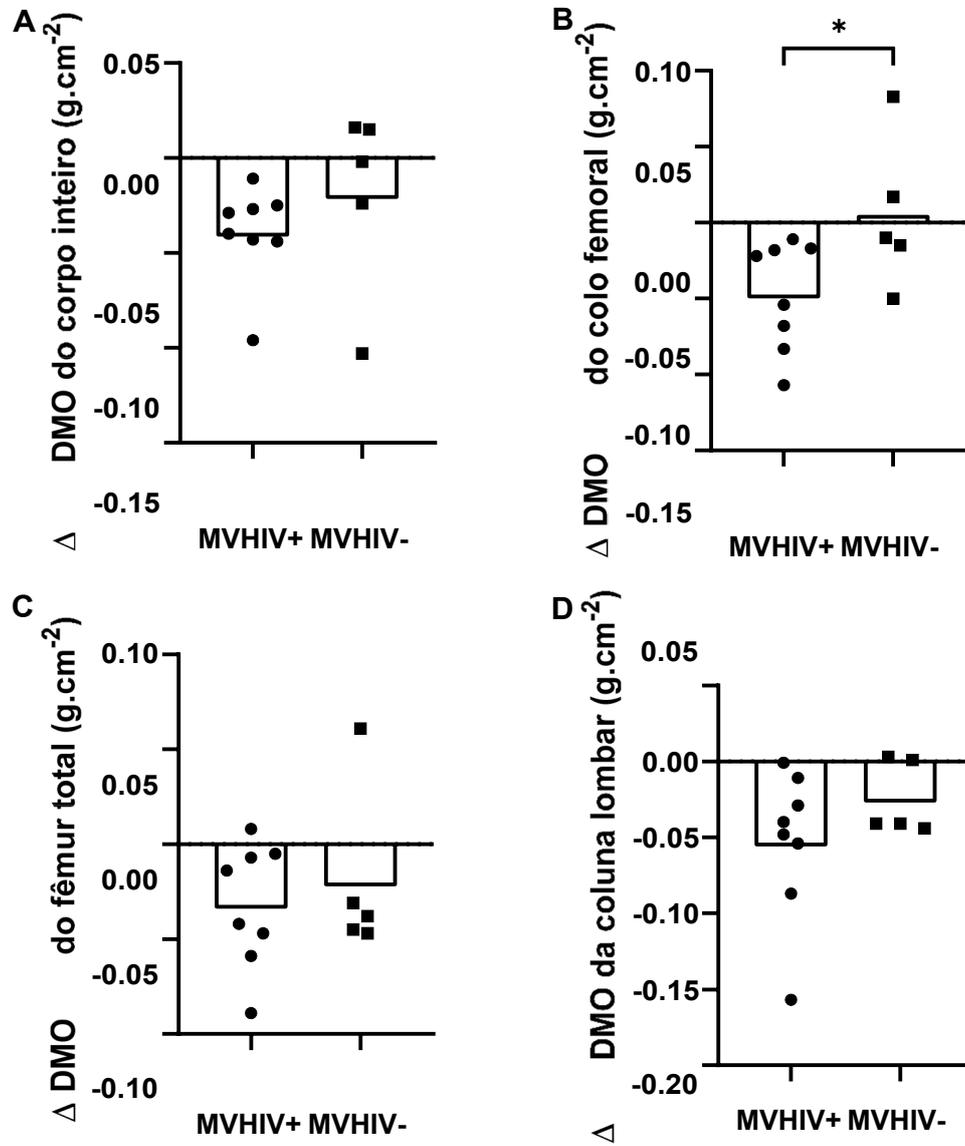


Figura 4 – Correlações entre as alterações (Δ) da densidade mineral óssea no colo femoral e T-escore pré-treino do colo femoral (A), tempo de treinamento (B), índice de massa muscular esquelética apendicular (C) e idade (D) em HVHIV

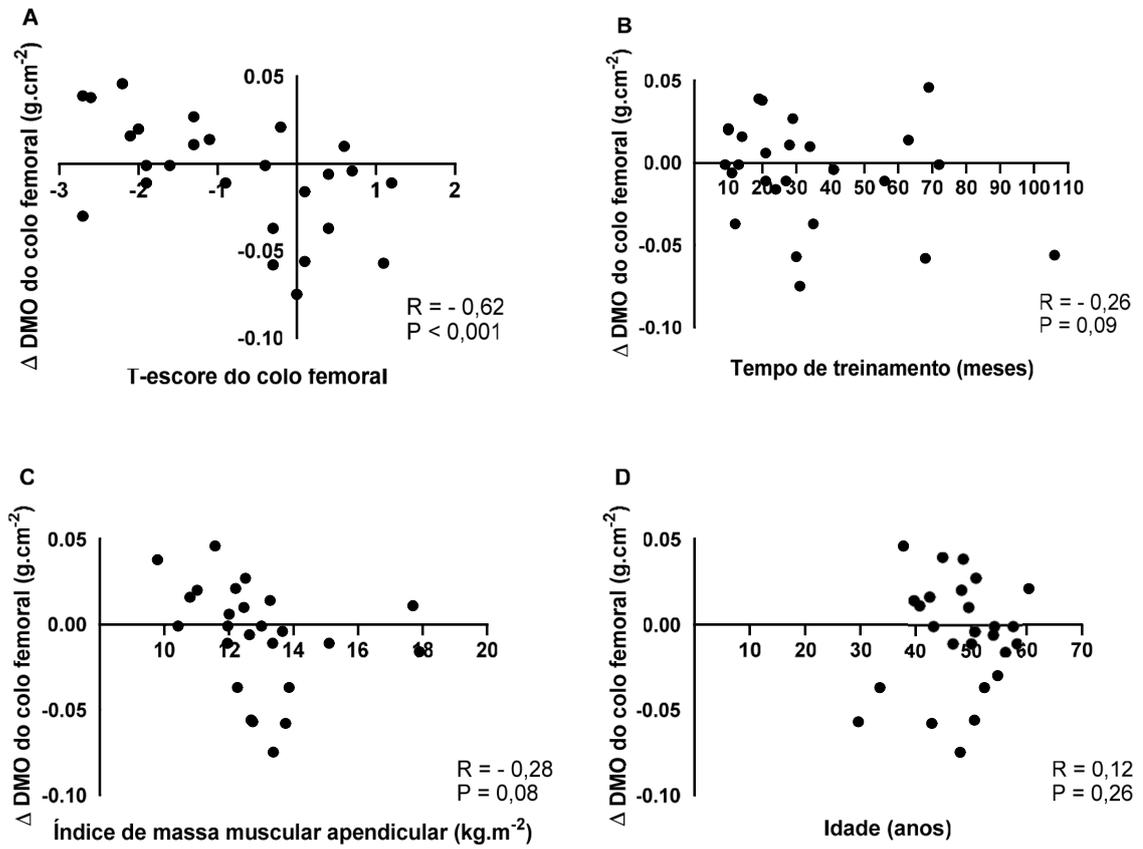
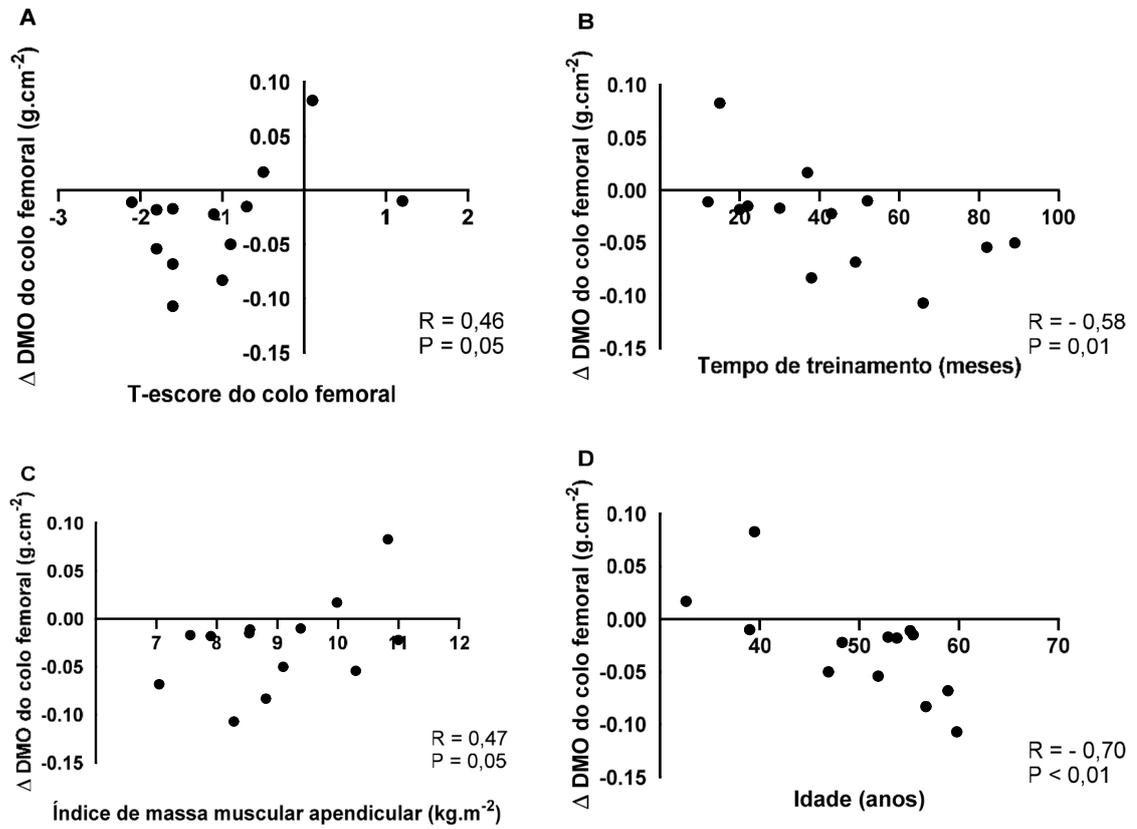


Figura 5 – Correlações entre as alterações (Δ) da densidade mineral óssea no colo femoral e T-escore pré-treino do colo femoral (A), tempo de treinamento (B), índice de massa muscular esquelética apendicular (C) e idade (D) em MVHIV



5 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou os efeitos de uma intervenção prolongada com exercício multimodal na DMO de PVHIV com e sem osteopenia avançada – sete pacientes tinham osteoporose limítrofe ou estabelecida, sendo a maioria homens. Os efeitos relacionados ao exercício na saúde óssea pareceram depender do sexo dos pacientes e do status da DMO no início do estudo, uma vez que aumentos na DMO ocorreram apenas em homens com osteopenia/osteoporose. As correlações entre as mudanças na DMO *vs.* características basais também foram diferentes em homens e mulheres. Nos homens, aumentos na DMO foram maiores quando o nível basal era mais baixo, independentemente de outros fatores. Nas mulheres, os resultados da DMO sempre tenderam a diminuir. Essas reduções pareceram ser mais pronunciadas em mulheres mais velhas com acompanhamento mais longo e entre aquelas com menor DMO no início do estudo.

Existem poucas pesquisas sobre os efeitos do treinamento físico na saúde óssea de PVHIV, e ainda assim, seus achados são dissonantes. Resultados favoráveis foram relatados por três estudos (SANTOS *et al.*, 2015; CHISATI *et al.*, 2020; GHAYOMZADEH *et al.*, 2020), enquanto em outros três não ocorreram melhorias na DMO ou na remodelação óssea (ROUBENOFF *et al.*, 1999a; ROUBENOFF *et al.*, 1999b; FAIRFIELD *et al.*, 2001).

Curiosamente, os experimentos que falharam em detectar aumentos na DMO incluíram pacientes jovens eugonadais (não exibindo osteopenia ou osteoporose) (FAIRFIELD *et al.*, 2001) e aplicaram treinamento de resistência exclusivo de curto prazo. Dos estudos que relataram aumento na DMO devido à intervenção com exercícios, um aplicou treinamento multimodal (GHAYOMZADEH *et al.*, 2020) e dois aplicaram treinamento de resistência exclusivo por 12 semanas para pacientes não-osteoporóticos com idade entre 18–50 anos, nos quais foram observados aumentos de 3% na DMO da coluna lombar (SANTOS *et al.*, 2015; CHISATI *et al.*, 2020), 8% no colo do fêmur e 5% no rádio proximal (SANTOS *et al.*, 2015).

Foi demonstrado que o treinamento físico multimodal preserva ou melhora a DMO em adultos mais velhos, mulheres na pós-menopausa ou sobreviventes de câncer (ALMSTEDT *et al.*, 2016; ZHAO *et al.*, 2017; DALY *et al.*, 2020; RAHIMI *et al.*, 2020). Esta modalidade de intervenção também foi indicada para PVHIV alternativamente ao treinamento resistido exclusivo (GOMES NETO *et al.*, 2013; GOMES NETO *et al.*, 2015). Apesar disso, pudemos encontrar um único ensaio randomizado (GHAYOMZADEH *et al.*, 2020) investigando os efeitos do treinamento combinado, aeróbio e resistido, sobre a DMO de pacientes com baixa

DMO. Melhorias na DMO da coluna lombar, colo femoral e 1/3 do rádio foram detectados após 6 meses de intervenção, concomitante com aumento de IGF-1 e redução de TNF- α , IL-6 e miostatina. Mudanças na DMO foram semelhantes entre homens e mulheres. No entanto, é importante notar que não foram encontradas diferenças em relação aos controles para nenhum resultado. No presente estudo, aumentos de aproximadamente 3 a 4% foram observados na DMO de HVHIV+ vs. HVHIV-, de forma similar a pesquisas anteriores (SANTOS *et al.*, 2015; CHISATI *et al.*, 2020; GHAYOMZADEH *et al.*, 2020). Nas mulheres, a DMO permaneceu, no geral, estável, com reduções de cerca de 6% no colo femoral entre MVHIV+ em comparação com MVHIV-.

Nossos resultados contribuem para o conhecimento atual ao demonstrar que a melhora da saúde óssea em PVHIV após treinamento multimodal depende da DMO basal, pelo menos nos homens. Isso é relevante para a prescrição de exercícios, considerando que PVHIV com DMO dentro da normalidade podem requerer maior intensidade ou volume de exercício para se beneficiar de ganhos osteogênicos significativos. Outro aspecto importante de nosso estudo refere-se às características do treinamento físico, pois não conseguimos localizar intervenções anteriores combinando exercícios aeróbicos, resistido e de flexibilidade que melhorassem a DMO. Além disso, em comparação com a literatura atual, o tempo de acompanhamento foi significativamente maior e os resultados foram comparados entre indivíduos com osteopenia/osteoporose vs. DMO preservada. Ensaios anteriores incluíram pacientes com baixa DMO, às vezes com comorbidades como lipodistrofia (ROUBENOFF *et al.*, 1999a; SANTOS *et al.*, 2015), ou síndrome de “wasting” (FAIRFIELD *et al.*, 2001), de forma que as intervenções curtas junto com amostras não osteoporóticas limitaram seus achados. De qualquer forma, as evidências sobre os efeitos do treinamento multimodal na DMO de PVHIV ainda são insuficientes, e mais estudos são necessários.

Conforme mencionado acima, aumentos na DMO foram observados apenas em homens com osteopenia/osteoporose na linha de base. Dada a ligação entre a perda óssea, ativação do sistema imunológico e inflamação (STRAUB *et al.*, 2015; CHISATI *et al.*, 2018), HVHIV com níveis mais baixos de DMO teriam maior probabilidade de apresentar níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias desencadeadas pela infecção crônica pelo HIV e, portanto, apresentariam maiores efeitos anti-inflamatórios e osteogênicos devido ao treinamento físico. Junto com essa possibilidade, há evidências de que aumentos relacionados ao exercício na DMO podem ser concomitantes com a diminuição dos níveis de inflamação na população em geral (SILVERMAN *et al.*, 2009; MARQUES *et al.*, 2013), ou PVHIV (GHAYOMZADEH *et al.*, 2020). Infelizmente, medições de marcadores inflamatórios sanguíneos, resposta endócrina

e de formação/reabsorção óssea não puderam ser realizados no presente estudo, os quais ajudariam a explicar nossos achados.

Tanto em homens quanto em mulheres, o status da DMO no início do estudo se correlacionou significativamente com as mudanças resultantes da intervenção com exercícios. Homens com baixa DMO mostraram maiores aumentos, enquanto mulheres com menor DMO mostraram maiores reduções. A baixa DMO no início do estudo entre os homens pode ter contribuído para uma maior "janela de treinamento" em comparação com aqueles com maior DMO. Nesse sentido, vale ressaltar que metade dos homens treinados apresentavam osteoporose limítrofe ou estabelecida, enquanto essa proporção era de apenas 1/8 entre as mulheres. Por outro lado, a progressão do treinamento pode não ter sido adequada para obter ganhos esqueléticos e superar as perdas de DMO em mulheres, principalmente em idades próximas à menopausa (BIVER *et al.*, 2019; PREMAOR & COMPSTON, 2020). A menopausa reduz drasticamente o estrogênio, que é amplamente responsável por regular e manter a renovação óssea em mulheres (JI & YU, 2015). Foi demonstrado que mulheres na pós-menopausa exibem uma resposta osteogênica prejudicada à tensão mecânica, associada a níveis reduzidos de estrogênio e sensibilidade aos receptores (TOBIAS & METABOLISM, 2003; DALY *et al.*, 2019). No presente estudo, as mulheres em MVHIV+ eram mais velhas do que MVHIV- (Tabela 1) e estavam em uma idade compatível com a menopausa no início do estudo (de 8 mulheres, 4 tinham > 50 anos e 4 > 55 anos). Ao final da intervenção, muitas delas tinham mais de 60 anos, o que pode ter dificultado os efeitos do treinamento físico. Essa possibilidade é reforçada pelo fato de que a maioria das metanálises relatam baixo tamanho do efeito geral da melhora da DMO relacionada ao exercício em mulheres na pós-menopausa (ZHAO *et al.*, 2017; RAHIMI *et al.*, 2020; SHOJAA *et al.*, 2020), e algumas pesquisas até observaram efeitos negativos (CHOQUETTE *et al.*, 2011).

Uma meta-análise recente sugeriu que os efeitos do exercício na DMO de mulheres na pós-menopausa podem ser diluídos por protocolos de exercícios inadequados (SHOJAA *et al.*, 2020), e isso não pode ser descartado no caso de nosso estudo. A progressão da carga pode ter sido insuficiente para estimular a síntese óssea em maior extensão do que as perdas – aumentos na DMO de mulheres com deficiência de estrogênio parecem ocorrer em resposta a cargas de resistência progressivas de alta intensidade, mas não de intensidade moderada (RAHIMI *et al.*, 2020; SHOJAA *et al.*, 2020). Além disso, as melhorias no *turnover* ósseo estão relacionadas ao volume geral (quantidade total de peso levantado) de treinamento resistido (KOHRT *et al.*, 2004; DALY *et al.*, 2019), que não foi quantificado individualmente em nosso estudo. As relações dose-resposta do treinamento físico para estimular a osteogênese em homens e

mulheres jovens e mais velhos com PVHIV, bem como as características de carga ideais para preservar sua integridade esquelética, devem ser determinadas em pesquisas futuras.

Essas características também podem ter influenciado a associação entre a DMO e o tempo de acompanhamento (ou seja, tempo de treinamento) entre as mulheres. A correlação negativa encontrada em MVHIV+ poderia ser discutível, dadas as evidências acumuladas sugerindo que pacientes fisicamente ativos teriam maior probabilidade de apresentar massa muscular e saúde óssea preservadas (GOMES NETO *et al.*, 2015; PERAZZO *et al.*, 2018; SAFEEK *et al.*, 2018). No entanto, o tempo de infecção pelo HIV e o tratamento de cART são reconhecidos por acelerar as perdas musculares em PVHIV, predispondo à fragilidade geral e comprometendo a saúde óssea (BROWN & QAQISH, 2006; HAWKINS *et al.*, 2017; CHISATI *et al.*, 2018). Viés devido à colinearidade entre a idade (no final do acompanhamento, algumas mulheres tinham > 65 anos), o tempo de infecção pelo HIV sob cART e o acompanhamento prolongado (8 anos em alguns casos) podem ter contribuído para uma relação inversa entre a duração do treinamento e a DMO entre as mulheres. Esta premissa é reforçada pelo fato de que a maioria das mulheres não-responsivas foi acompanhada por mais de 36 meses.

Outra ponto importante é a deficiência de cálcio e vitamina D que PVHIV costumam apresentar devido ao aumento da retirada de cálcios dos ossos (FABER *et al.*, 2019). O tratamento suplementar com cálcio e colecalciferol (vitamina D₃) é geralmente indicado em populações com deficiências recorrentes, como na disfunção hormonal (hipoestrogenismo, disfunções na tireoide, hipogonadismo), idosos e PVHIV, assim como para pessoas com pequena exposição solar e ingestão insuficiente de nutrientes essenciais para a DMO, especialmente o cálcio, onde o consumo costuma ser menor que o necessário (BRASIL, 2014; PUTHANAKIT *et al.*, 2018; FABER *et al.*, 2019). No entanto, os níveis de cálcio e vitamina D não foram analisados no presente estudo por se tratar de um estudo retrospectivo.

O pequeno tamanho da amostra, principalmente de mulheres, juntamente com a falta de um grupo controle sem exercício, são as principais limitações do presente estudo. No entanto, como a prevalência da infecção pelo HIV é menor entre mulheres do que entre homens (BRASIL, 2019; CDC, 2019), estudos incluindo grandes amostras de MVHIV são limitados (CURNO *et al.*, 2016). O intervalo para ajuste da carga de trabalho (a cada dois meses) junto com a ampla gama de durações de intervenção (< 10 a > 100 meses) pode ter influenciado as respostas de DMO, particularmente entre mulheres – MVHIV apresentou mais indivíduos não responsivos que HVHIV, especialmente quando o tempo de acompanhamento foi superior a 36 meses. O viés relacionado a essa característica pode ter afetado a relação dose-resposta, com estímulos inadequados para melhora osteogênica em mulheres. Além disso, embora os

participantes tenham sido encorajados a manter hábitos nutricionais saudáveis, sua dieta e estado nutricional não puderam ser avaliados retrospectivamente. Finalmente, hormônios, marcadores inflamatórios e ósseos no sangue não foram medidos, o que permitiria *insights* sobre as diferenças sexuais e mecanismos fisiológicos associados à formação e reabsorção óssea após intervenção prolongada de exercícios.

Contudo, um programa prolongado de exercícios multimodais (2010 a 2019, de 9 a 106 meses) foi capaz de melhorar a saúde óssea de homens vivendo com HIV com osteopenia e osteoporose avançadas. No entanto, não foi eficaz de mitigar as perdas ósseas em homens com DMO normal e mulheres, independentemente de seus níveis iniciais de DMO. Fatores como DMO, massa muscular e idade na linha de base parecem ser moderadores das mudanças na DMO em resposta ao treinamento multimodal prolongado.

CONCLUSÃO

Programas de exercícios multimodais podem incrementar a saúde óssea de PVHIV, especialmente homens com osteopenia ou osteoporose. E terapias adjuvantes ao treinamento físico devem ser consideradas para conter reduções na DMO de mulheres vivendo com HIV.

Por fim, nossos resultados sugerem que esta modalidade de exercício deve ser considerada como uma estratégia para preservar a saúde óssea em PVHIV, especialmente aquelas com osteopenia avançada. Porém, mais pesquisas são necessárias para investigar moderadores potenciais da melhoria da DMO e para determinar as relações de dose-resposta ideais e as características de carga de rotinas de exercícios com o objetivo de preservar a integridade esquelética e muscular de homens e mulheres vivendo com HIV.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, Igor Antunes *et al.* A ação dos glicocorticoides no metabolismo ósseo levando a osteoporose. **Revista Científica FAGOC-Saúde**, v. 3, n. 2, p. 30-37, 2018.
- ALI, Mohammed K *et al.* HIV and metabolic, body, and bone disorders: what we know from low-and middle-income countries. **AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 67, p. S27-S39, 2014.
- ALMSTEDT, Hawley C *et al.* Combined aerobic and resistance training improves bone health of female cancer survivors. **J Bone reports**, v. 5, p. 274-279, 2016.
- BAUMGARTNER, Richard N *et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **J American journal of epidemiology**, v. 147, n. 8, p. 755-763, 1998.
- BERALDO, Rebeca Antunes *et al.* Redistribuição de gordura corporal e alterações no metabolismo de lipídeos e glicose em pessoas vivendo com HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 526-536, 2017.
- BIVER, E. *et al.* Diagnosis, prevention, and treatment of bone fragility in people living with HIV: a position statement from the Swiss Association against Osteoporosis. **Osteoporos Int.**, v. 30, n. 5, p. 1125-1135, 2019.
- BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. **Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014.** 2014. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-osteoporose-2014.pdf>. Acesso em: 02 out. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos.** 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>. Acesso em: 23 maio 2020.
- BRASIL. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS.** 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hiv-aids-2019>. Acesso em: 21-05-2020.
- BRITO, Ciro José *et al.* Impacto do treinamento resistido na força e hipertrofia muscular em HIV-soropositivos. **Motriz: Revista de Educação Física**, v. 19, n. 2, p. 313-324, 2013.
- BRITO, Rosbel M *et al.* Chronic kidney disease in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) in an urban cohort. **PLoS One**, v. 14, n. 4, 2019.
- BROJAN, L. E. F. *et al.* Uso de antirretrovirais por pessoas vivendo com HIV/AIDS e sua conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. **Einstein**, [Sao Paulo], v. 18, p. eAO4995, 2020.

BROWN, Todd T; MCCOMSEY, Grace A. Short communications-association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. **J Antivir Ther.**, v. 15, p. 425, 2010.

BROWN, Todd T; QAQISH, Roula B Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. **AIDS**, v. 20, n. 17, p. 2165-2174, 2006.

CDC. **Centers for Disease Control and Prevention: HIV and men.** 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/men/index.html>. Acesso em: 12 nov. 2019.

CERVERO, M. *et al.* Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in Spanish treated HIV-infected patients. **PLoS One**, v. 13, n. 4, p. e0196201, 2018.

CHISATI, E. M.; CONSTANTINOU, D.; LAMPPIO, F. Management of Reduced Bone Mineral Density in HIV: Pharmacological Challenges and the Role of Exercise. **Front Physiol.**, v. 9, p. 1074, 2018.

CHISATI, E. M.; CONSTANTINOU, D.; LAMPPIO, F. Effects of maximal strength training on bone mineral density in people living with HIV and receiving anti-retroviral therapy: a pilot study. **BMC Sports Sci Med Rehabil.**, v. 12, p. 67, 2020.

CHOQUETTE, Stéphane *et al.* Effects of soya isoflavones and exercise on body composition and clinical risk factors of cardiovascular diseases in overweight postmenopausal women: a 6-month double-blind controlled trial. **British journal of nutrition**, v. 105, n. 8, p. 1199-1209, 2011.

COÊLHO, J. C. A. *et al.* Fisiologia da remodelação óssea: revisão da literatura. **Rev. Conexão Eletrônica**, Três Lagoas, MS, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2016.

COMPSTON, J. *et al.* UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. **Arch Osteoporos.**, v. 12, n. 1, p. 43, 2017.

COSMAN, F. *et al.* Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. **Osteoporos Int.**, v. 25, n. 10, p. 2359-81, 2014.

COSTA, Angra Larissa Durans *et al.* Osteoporose na atenção primária: uma oportunidade para abordar os fatores de risco. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 111-116, 2016.

CROXFORD, Sara *et al.* Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. **The Lancet Public Health**, v. 2, n. 1, p. e35-e46, 2017.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and Ageing.**, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.

CURNO, Mirjam J *et al.* A systematic review of the inclusion (or exclusion) of women in HIV research: from clinical studies of antiretrovirals and vaccines to cure strategies. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 71, n. 2, p. 181-188, 2016.

DALY, Robin M *et al.* Exercise for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women: an evidence-based guide to the optimal prescription. **Brazilian journal of physical therapy**, v. 23, n. 2, p. 170-180, 2019.

DALY, Robin M *et al.* Effects of a 12-month supervised, community-based, multimodal exercise program followed by a 6-month research-to-practice transition on bone mineral density, trabecular microarchitecture, and physical function in older adults: a randomized controlled trial. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 35, n. 3, p. 419-429, 2020.

DE FRANCESCO, Davide *et al.* Multimorbidity patterns in people with HIV. **J Current Opinion in HIV**, v. 15, n. 2, p. 110-117, 2020.

DE OLIVEIRA, José Igor Vasconcelos *et al.* Atuação do profissional de educação física para a prevenção e tratamento da osteoporose em idosos/Performance of the physical education professional for the prevention and treatment of osteoporosis in the elderly. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 2, p. 809-819, 2019.

EASTELL, R. *et al.* Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 104, n. 5, p. 1595-1622, 2019.

ECHEVERRIA, P. *et al.* High Prevalence of Sarcopenia in HIV-Infected Individuals. **Biomed Res Int.**, v. 2018, p. 5074923, 2018.

ECKARD, Allison *et al.* Bone turnover, osteoprotegerin/RANKL and inflammation with antiretroviral initiation: tenofovir versus non-tenofovir regimens. **Antivir Ther.**, v. 16, n. 7, p. 1063-1072, 2011.

EIDAM, Cristiane de Lima; LOPES, Adair da Silva; OLIVEIRA, Osvaldo Vitorino. Prescrição de exercícios físicos para portadores do vírus HIV. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 13, n. 3, p. 81-88, 2008.

EREM, S.; ATFI, A.; RAZZAQUE, M. S. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, v. 193, p. 105400, 2019.

FABER, Jasmijn *et al.* Long-term impact of Calcium and Vitamin D supplementation on Bone Density in HIV+ Patients with documented deficiencies. **AIDS Research**, jan. 2019.

FAIRFIELD, Wesley P *et al.* Osteopenia in eugonadal men with acquired immune deficiency syndrome wasting syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 86, n. 5, p. 2020-2026, 2001.

FOREMAN, Sarah C *et al.* Factors associated with bone microstructural alterations assessed by HR-pQCT in long-term HIV-infected individuals. **Bone**, v. 133, p. 115-210, 2020.

GARBER, Carol Ewing *et al.* 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**, v. 43, n. 7, p. 1334-1359, 2011.

GHAYOMZADEH, M. *et al.* Combination of resistance and aerobic exercise for six months improves bone mass and physical function in HIV infected individuals: A randomized controlled trial. **Scand J Med Sci Sports**, 2020.

GOMES NETO, Mansueto *et al.* Effects of combined aerobic and resistance exercise on exercise capacity, muscle strength and quality of life in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0138066, 2015.

GOMES NETO, Mansueto *et al.* A systematic review of effects of concurrent strength and endurance training on the health-related quality of life and cardiopulmonary status in patients with HIV/AIDS. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

GOMEZ-CABELLO, A *et al.* Effects of training on bone mass in older adults. **Sports Medicine**, v. 42, n. 4, p. 301-325, 2012.

GUARALDI, G. *et al.* Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. **Clin Infect Dis.**, v. 53, n. 11, p. 1120-6, 2011.

GUERRA, Vera Lúcia Afonso; NAVARRO, Francisco. Abordagem terapêutica associada à suplementação de carnitina e exercícios físicos na Síndrome Lipodistrófica do HIV. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 2, n. 12, p. 5, 2008.

GÜERRI-FERNANDEZ, R. *et al.* HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. **J Bone Miner Res.**, v. 28, n. 6, p. 1259-63, 2013.

GÜERRI-FERNÁNDEZ, Robert *et al.* HIV infection, bone metabolism, and fractures. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 478-483, 2014.

GUIMARÃES, Nathalia Sernizon *et al.* Prevalence of low bone mass and changes in vitamin D levels in human immunodeficiency virus-infected adults unexposed to antiretrovirals. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 5, p. 596-602, 2018.

HAN, W. M. *et al.* Bone mineral density changes among people living with HIV who have started with TDF-containing regimen: A five-year prospective study. **PLoS One**, v. 15, n. 3, p. e0230368, 2020.

HAWKINS, K. L. *et al.* Geriatric syndromes: new frontiers in HIV and sarcopenia. **AIDS**, v. 31 Suppl 2, p. S137-S146, 2017.

HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, Raúl U *et al.* Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. **The lancet HIV**, v. 4, n. 11, p. e495-e504, 2017.

IBENEME, S. C. *et al.* Impact of physical exercises on immune function, bone mineral density, and quality of life in people living with HIV/AIDS: a systematic review with meta-analysis. **BMC Infect Dis.**, v. 19, n. 1, p. 340, 2019.

JACOBSON, DL *et al.* Alendronate improves bone mineral density in perinatally HIV-infected children and adolescents with low bone mineral density for age. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 2019.

Jl, MX; YU, Q. **Primary osteoporosis in postmenopausal women. Chronic Dis Transl Med.**, v. 1, p. 9–13, 2015.

KANIS, John A *et al.* The diagnosis of osteoporosis. **Journal of bone mineral research**, v. 9, n. 8, p. 1137-1141, 1994.

KELLY, TL *et al.* DXA body composition: theory and practice. **J Applied radiation**, v. 49, n. 5-6, p. 511-513, 1998.

KIM, K. H.; LEE, H. B. Effects of circuit training interventions on bone metabolism markers and bone density of old women with osteopenia. **J Exerc Rehabil.**, v. 15, n. 2, p. 302-307, 2019.

KOVRT, Wendy M *et al.* American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. **Medicine science in sports exercise**, v. 36, n. 11, p. 1985-1996, 2004.

KRAMER, Andréa Sebben *et al.* Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 5, p. 561-568, 2009.

LEÃO, L. S. C. S.; GOMES, M. C. R. **Manual de nutrição clínica: para atendimento ambulatorial do adulto**. 14. ed. Petrópolis-RJ: Vozes, 2013.

LEWIECKI, E. Michael *et al.* Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 8, p. 3651-3655, 2004.

LIMA, A. L. *et al.* Osteopenia and osteoporosis in people living with HIV: multiprofessional approach. **HIV AIDS (Auckl)**, v. 3, p. 117-24, 2011.

LORENTZON, M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. **J Intern Med.**, v. 285, n. 4, p. 381-394, 2019.

MADEDDU, Giordano *et al.* Different impact of NNRTI and PI-including HAART on bone mineral density loss in HIV-infected patients. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.**, v. 19, n. 23, p. 4576-89, 2015.

MARQUES, Elisa A *et al.* Response of bone mineral density, inflammatory cytokines, and biochemical bone markers to a 32-week combined loading exercise programme in older men and women. **Archives of gerontology**, v. 57, n. 2, p. 226-233, 2013.

MICELI, T. S. *et al.* Maintaining bone health in patients with multiple myeloma: survivorship care plan of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. **Clin J Oncol Nurs.**, v. 15 Suppl, p. 9-23, 2011.

NOU, Eric *et al.* Pathophysiology and management of cardiovascular disease in patients with HIV. **The lancet Diabetes endocrinology**, v. 4, n. 7, p. 598-610, 2016.

NUNES JÚNIOR, Sebastião Silveira; CIOSAK, Suely Itsuko Terapia antirretroviral para HIV/AIDS: o estado da arte. **Journal of Nursing UFPE On Line**, v. 12, n. 4, p. 1103-1111, 2018.

OLIVEIRA, José Fernando de *et al.* Benefícios do Exercício Físico como Terapia Alternativa para Indivíduos Portadores de HIV/AIDS. **Revista Saúde em Foco**, v. 3, n. 2, p. 03-16, 2016.

PAN, G. *et al.* Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by highly active anti-retroviral therapy for AIDS. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1068, p. 297-308, 2006.

PAWLOWSKI, Andrzej *et al.* Tuberculosis and HIV co-infection. **PLoS pathogens**, v. 8, n. 2, 2012.

PERAZZO, J. D. *et al.* Relationships Between Physical Activity and Bone Density in People Living with HIV: Results from the SATURN-HIV Study. **J Assoc Nurses AIDS Care**, v. 29, n. 4, p. 528-537, 2018.

PEREIRA, Ivânio Alves; PEREIRA, Rosa Maria Rodrigues Osteoporose e erosões osseas focais na artrite reumatóide: da patogênese ao tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 5, p. 347-354, 2004.

PINTO, Taciana *et al.* Benefícios do exercício físico para pacientes com HIV/AIDS. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 12, n. 4, 2013.

PREMAOR, M. O.; COMPSTON, J. E. People living with HIV and fracture risk. **Osteoporos Int.**, 2020.

PUTHANAKIT, Thanyawee *et al.* Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral accrual among HIV-infected Thai adolescents with low bone mineral density. **Journal of virus eradication**, v. 4, n. 1, p. 6-11, 2018.

RADOMINSKI, Sebastião Cezar *et al.* Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 452-466, 2017.

RAHIMI, Gholam Rasul Mohammad *et al.* The impact of different modes of exercise training on bone mineral density in older postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis research. **Calcified tissue international**, v. 106, n. 6, p. 577-590, 2020.

ROTHMAN, M. S.; BESSESEN, M. T. HIV infection and osteoporosis: pathophysiology, diagnosis, and treatment options. **Curr Osteoporos Rep.**, v. 10, n. 4, p. 270-7, 2012.

ROUBENOFF, Ronenn *et al.* Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. **AIDS**, v. 13, n. 2, p. 231-239, 1999a.

ROUBENOFF, Ronenn *et al.* A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. **AIDS**, v. 13, n. 11, p. 1373-1375, 1999b.

RUKUNI, R. *et al.* The Impact of Vertical HIV infection on child and Adolescent Skeletal development in Harare, Zimbabwe (IMVASK Study): a protocol for a prospective cohort study. **BMJ Open**, v. 10, n. 2, p. e031792, 2020.

SAFEEK, Rachel H *et al.* Low levels of physical activity among older persons living with HIV/AIDS are associated with poor physical function. **AIDS research and human retroviruses**, v. 34, n. 11, p. 929-935, 2018.

SANTOS, W. R. *et al.* Impact of Strength Training on Bone Mineral Density in Patients Infected With HIV Exhibiting Lipodystrophy. **J Strength Cond Res.**, v. 29, n. 12, p. 3466-71, 2015.

SHARMA, A. *et al.* Prospective study of bone mineral density changes in aging men with or at risk for HIV infection. **AIDS**, v. 24, n. 15, p. 2337-45, 2010.

SHOJAA, Mahdieh *et al.* Effect of exercise training on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 652, 2020.

SILVA-SANTOS, Antonio Carlos; MATOS, Marcos Almeida; GALVÃO-CASTRO, Bernardo. Reabsorção no metabolismo ósseo de pacientes HIV-positivos. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 17, n. 2, p. 50-52, 2009.

SILVERMAN, Natalie E; NICKLAS, Barbara J; RYAN, Alice S. Addition of aerobic exercise to a weight loss program increases BMD, with an associated reduction in inflammation in overweight postmenopausal women. **Calcified tissue international**, v. 84, n. 4, p. 257-265, 2009.

SOARES, Rui; ARMINDO, Rui Duarte; ROCHA, Graça A imunodeficiência e o sistema imunitário: O comportamento em portadores de HIV. **Arquivos de Medicina**. v. 28, n. 4, p. 113-121, 2014.

STRAUB, Rainer H; CUTOLO, Maurizio; PACIFICI, Roberto. Evolutionary medicine and bone loss in chronic inflammatory diseases—a theory of inflammation-related osteopenia. *In: SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM*, 2015. **Anais...** [S.l.]: Elsevier, 2015. p.220-228.

TARANTINO, U. *et al.* Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. **J Orthop Traumatol.**, v. 18, n. Suppl 1, p. 3-36, 2017.

TIRAPÉGUI, Julio. **Nutrição, fundamentos e aspectos atuais**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

TOBIAS, Jonathan H. At the crossroads of skeletal responses to estrogen and exercise. **Trends in Endocrinology Metabolism**, v. 14, n. 10, p. 441-443, 2003.

UNAIDS. **Estatísticas**: Estatísticas Globais Sobre HIV. 2019. Disponível em: <https://unaid.org.br/estatisticas/>. Acesso em: 22 mar. 2020.

VERNA, Elizabeth C Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in patients with HIV. **The Lancet Gastroenterology Hepatology**, v. 2, n. 3, p. 211-223, 2017.

VIEIRA, José Gilberto H. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabologia**, v. 43, n. 6, p. 415-422, 1999.

ZHANG, Jean *et al.* Accumulation of risk factors associated with poor bone health in older adults. **Archives of osteoporosis**, v. 11, n. 1, p. 3, 2016.

ZHAO, Renqing; ZHANG, Mengyi; ZHANG, Qi. The effectiveness of combined exercise interventions for preventing postmenopausal bone loss: a systematic review and meta-analysis. **Journal of orthopaedic sports physical therapy**, v. 47, n. 4, p. 241-251, 2017.